

THESIS

MUNICH

1967

UNTERSUCHUNGEN ZUM TUBULÄREN TRANSPORT
DER p-AMINOHIP PURSÄURE (PAH)

Mikroperfusionsexperimente am Einzelnephron
der Rattenniere in vivo et situ

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Wolf Eberhard Büntig

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. K. Kramer

UNTERSUCHUNGEN ZUM TUBULÄREN TRANSPORT
DER p-AMINOHIPPURSÄURE (PAH)

Mikroperfusionsexperimente am Einzelnephron
der Rattenniere in vivo et situ

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolf Eberhard Büntig
aus Breslau

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Privatdozent Dr. P. DEETJEN
Mitberichterstatter:	Professor Dr. K. KRAMER
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 1967

I N H A L T

1. EINLEITUNG

- 1.1. PAH, chemische und biologische Eigenschaften
- 1.2. Aktive tubuläre Sekretion von PAH
- 1.3. Renale Clearance von PAH
- 1.4. Tubuläres Transportmaximum Tm_{PAH}
- 1.5. Tm_{PAH} als Folge einer den Transport limitierenden, maximalen Tubulus-Konzentration
- 1.6. Nettotransport von PAH als Gleichgewicht zwischen tubulärer Sekretion und Resorption?
- 1.7. PAH-Transport und Natriumtransport
- 1.8. Fragestellung dieser Arbeit

2. METHODE

- 2.1. Versuchstiere
- 2.2. Narkose
- 2.3. Präparation
- 2.4. Technik der Mikropunktion und Mikroperfusion
- 2.5. Perfusionslösungen und Infusionen
- 2.6. Mikrochemische Analysen
- 2.7. Radiochemische Analysen
- 2.8. Abkürzungen und Symbole

3. ERGEBNISSE

3.1. PAH-Sekretion

3.2. PAH-Resorption

1. aus dem proximalen Tubulus
2. aus der Henle'schen Schleife
3. aus dem distalen Tubulus

4. DISKUSSION

- 4.1. Das T_m -Phänomen und seine bisherige Deutung
- 4.2. Zur Frage der Resorption von PAH aus dem Tubulus
- 4.3. Abhängigkeit des PAH-Transportes von der Stromstärke
- 4.4. Maximale durch Sekretion erreichbare Tubuluskonzentration als Ursache des T_m_{PAH}
- 4.5. Beziehung der PAH-Sekretion zum Natriumtransport
- 4.6. Beziehung der intratubulären PAH-Konzentration zur Tubuluslänge
- 4.7. Abhängigkeit des PAH-Transportes von der Plasmakonzentration und der Filtrationsfraktion
- 4.8. "Self-depression" der maximalen Transportrate organischer Anionen bei hohen Plasmakonzentrationen

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. FORMELANHANG

7. LITERATUR

1. EINLEITUNG

- 1.1. p-Aminohippursäure (PAH) ist eine schwache organische Säure mit einem pK-Wert von 3,8. Ihr Molekulargewicht beträgt 194,2 g/M. Wie viele andere schwache organische Säuren (z. B. Phenolrot, Diodrast), die durch den Stoffwechsel nicht abgebaut werden können, wird PAH über die Leber und vor allem über die Niere ausgeschieden. Dabei gelangt PAH nicht nur durch druckpassive glomeruläre Filtration, sondern auch durch aktive tubuläre Sekretion in die Tubulusflüssigkeit.
- 1.2. Die Beobachtung SHANNONS, daß die Phenolrotausscheidung pro Zeiteinheit die filtrierte Menge bei weitem übersteigen kann (43), war ein Hinweis für das Vorliegen eines tubulären Sekretionsprozesses. In der Folgezeit wurde für Diodrast (18) und PAH (45, 46) der Nachweis einer aktiven Sekretion erbracht. Darunter ist ein Transportprozeß zu verstehen, mit dessen Hilfe eine Substanz entgegen einem elektrochemischen Gradienten auf Kosten von Stoffwechselenergie vom Blut ins Lumen befördert werden kann.

Das PAH-Anion wird gegen einen elektrischen Gradienten in das gegenüber dem Interstitium elektronegative Zellinnere transportiert. Bei niedrigen Plasmakonzentrationen kann PAH in vivo (15) und in vitro (11) auch gegen einen chemischen Gradienten transportiert werden. Der Transport von PAH ist abhängig von der Sauerstoffspannung im Nierengewebe (11) und kann in vitro (52) und in vivo (33) behindert werden durch 2,4-Dinitrophenol, welches die oxydative Phosphorylierung hemmt (10).
- 1.3. PAH hat wie Diodrast und Phenolrot eine hohe renale Clearance, die nahezu dem Plasmafluß der Niere entspricht. Da PAH eine geringere Plasmabindung zeigt und leichter nachweisbar ist als Diodrast und Phenolrot, nicht in Menschenerythrocyten eindringt und nicht giftig ist, wurde die Substanz auf Vorschlag von Homer W. SMITH (45), dem wir die grundlegenden Arbeiten zur PAH-Ausscheidung verdanken, als Standardsubstanz für das Studium der tubulären Sekretion organischer Anionen sowie als Testsubstanz zur klinischen Prüfung der Nierenfunktion eingeführt.

- 1.4. 1938 fanden SMITH und Mitarbeiter (45) schon in den ersten quantitativen Messungen zur PAH-Ausscheidung eine eigenartige Beziehung der PAH-Sekretion zur Plasmakonzentration. Sie sahen bei steigender Plasmakonzentration zunächst eine lineare Zunahme der PAH-Sekretion; die pro Zeit sezernierte Menge erreichte jedoch bei einer bestimmten Plasmakonzentration ein Maximum und blieb trotz weiterer Erhöhung der Plasmakonzentration konstant. Diese Beobachtung führte zu der Annahme, die Zahl der Transportzellen oder "Carrier" pro Zelle bzw. pro Niere wäre begrenzt. Der Begriff des tubulären Transportmaximums (T_m) wurde eingeführt. Er bezeichnet die größtmögliche Substanzmenge, die durch die Niere pro Zeit aktiv sezerniert wird.
- 1.5. Die Untersuchungen, die zur Beobachtung des T_m -Phänomens führten, wurden mit der Clearancetechnik durchgeführt. Der Vorteil der Clearancemethode liegt in der Möglichkeit klinischer Funktionsprüfungen der Niere ohne operativen Eingriff. Sie hat jedoch den Nachteil, daß mit ihr die in den einzelnen Nephronabschnitten sehr unterschiedlichen Tubulusfraktionen nur summarisch erfaßt werden. Durch die Einführung der Mikropunktionstechnik in die Nierenphysiologie (57, 56) wurde es möglich, die Teilfunktionen einzelner Tubulusabschnitte an Ort und Stelle in vivo et situ zu studieren. 1964 entwickelten SONNENBERG und DEETJEN (48) eine Mikroperfusionsmethode, mit deren Hilfe sich einzelne Tubulusschlingen unabhängig vom Glomerulumfiltrat bei variablen, reproduzierbaren Stromstärken und mit Lösungen verschiedener Zusammensetzung perfundieren lassen. DEETJEN u. SONNENBERG (15) konnten mit dieser Methode nachweisen, daß das $T_{mp\text{PAH}}$ bei der Ratte nicht durch die zum Transport befähigte Zellmasse (oder die Anzahl hypothetischer Carrier) bestimmt sein kann. Zwar fanden sie auch am Einzelnephron eine dem T_m ähnliche Beziehung des PAH-Transportes zur steigenden Plasmakonzentration, doch war dabei die Transportrate nicht von der Länge der perfundierten Tubulussegmente abhängig. Ab einer bestimmten Plasmakonzentration stellte sich eine maximale, trotz weiterer Konzentrationserhöhung im Plasma konstante Lumenkonzentration ein. Diese maximale durch Sekretion im Tubulus erreichbare Konzentration war unabhängig von der Tubuluslänge und der Stromstärke. Die Transportrate von PAH hingegen als das Produkt aus Harnstromstärke und Konzentration änderte sich proportional der Stromstärke.
- 1.6. KINTER hatte beobachtet, daß beim Necturus PAH sowohl tubulär sezerniert als auch resorbiert wird (28). Danach war es denkbar, daß die von

DEETJEN und SONNENBERG gefundene maximale, konstante intratubuläre Konzentration aus einer Gleichgewichtseinstellung zwischen aktiver Sekretion und aktiver oder passiver Resorption resultierte. Die Autoren perfundierten deshalb proximale Tubuli mit PAH-haltigen Lösungen, fanden dabei jedoch keinen PAH-Rückstrom aus dem Tubulus.

- 1.7. DEETJEN und SONNENBERG hatten in ihren Untersuchungen die von KASHGARIAN et al. (23) angegebene Gleichgewichtslösung verwandt. In dieser Lösung war gerade so viel NaCl einer isotonen Kochsalzlösung durch Mannitol ersetzt, daß die Nettoresorption von Natrium und damit die Wasserresorption aus dem proximalen Tubulus unterbunden war. Nun fanden VOGEL und Mitarb. (55), daß beim Frosch eine Beziehung zwischen Natriumresorption und PAH-Transport besteht. Bestünde auch bei der Ratte ein solcher Zusammenhang, dann könnte die Unfähigkeit des Tubulus in den Versuchen von DEETJEN und SONNENBERG, über eine bestimmte Konzentration hinaus PAH ins Lumen zu transportieren, eine Folge der Behinderung des Natriumnettotransportes sein.
- 1.8. In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob auch bei ungehinderter Natriumresorption PAH durch die Tubuluszelle nur bis zu einer begrenzten Lumenkonzentration sezerniert werden kann. Ferner sollte festgestellt werden, ob bei ungehinderter Natriumnettoresorption im Gefolge des resorbierten Wassers PAH aus dem Tubulus rückdiffundiert. Schließlich wurde die Resorption von PAH aus der Henle'schen Schleife und dem distalen Tubulus untersucht.

2. METHODE

2.1. VERSUCHSTIERE

Als Versuchstiere dienten Wistarratten beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 180 bis 310 g. Trinkwasser und Futter -eine Altromin-Standarddiät- waren nicht beschränkt.

2.2. NARKOSE

Die Tiere wurden mit 120 mg Inactin pro kg Körpergewicht intraperitoneal narkotisiert und auf ein heizbares Operationstischchen gelagert. Die Körpertemperatur wurde mit Hilfe einer NTC-Sonde fortlaufend registriert. Durch ständige Wärmezufuhr wurde die Körpertemperatur der Ratten, die in Narkose eine schlechte Wärmeregulierung haben und rasch auskühlen, konstant zwischen 37,5 und 38,5 °C gehalten.

2.3. PRÄPARATION

Nach Tracheotomie wurde ein Plastiktubus in die Trachea eingebunden, durch den das in Narkose zeitweilig reichlich gebildete Bronchialsekret abgesaugt werden konnte. In die rechte Vena jug. comm. wurden 1 bis 3 Polyäthylenkatheter zur Infusion und Injektion verschiedener Lösungen und in eine Femoralarterie ein Katheter zur Gewinnung von Blutproben eingebunden. Durch Flankenschnitt wurde die linke Niere freigelegt, von der Fettkapsel freipräpariert und bis zum Gefäßstiel mobilisiert, in ein am Operationstischchen befestigtes Plastikschildchen gebettet und darin mit Wattebäuschen gegen Mitbewegungen bei der Atmung fixiert. Die Nierenkapsel wurde nicht entfernt. Der linke Ureter wurde regelmäßig pelvisnah katheterisiert. Während des ganzen Versuches wurde die Niere durch Überfluten mit körperwarmem Paraffinöl gegen Vertrocknen und Auskühlen geschützt.

2.4. TECHNIK DER MIKROPUNKTION UND MIKROPERFUSION

Nach einer erstmals von WALKER und OLIVER (56) an der Rattenniere angewandten Methode können oberflächliche Tubulusschlingen punktiert und Harnproben daraus entnommen werden. Dazu bedient man sich dünner Kapillaren aus Pyrexglas mit einer unter Hitzeeinwirkung ausgezogenen Spitze; der Durchmesser der Spitze beträgt 10μ . Die Kapillaren werden auf Mikromanipulatoren montiert und unter stereomikroskopischer Beobachtung in oberflächliche Tubulusschlingen eingestochen.

SONNENBERG und DEETJEN (48) entwickelten aus dieser Methode eine neue Mikroperfusionstechnik, mit deren Hilfe einzelne Tubuli unabhängig vom Glomerulumfiltrat mit variablen Stromstärken perfundiert werden können. Sie konstruierten eine Mikroperfusionspumpe, bestehend aus einem Asynchronmotor und einem Getriebe (Untersetzung 1:16 000). Durch die Pumpe wird ein Stahlstift in eine Punktionskapillare vorgeschoben, der ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen daraus verdrängt. Das pro Zeit verdrängte Volumen ist, eine exakte Abdichtung des Stiftes zur Pumpe hin vorausgesetzt, gleich der Perfusionsstromstärke. Diese errechnet sich aus dem Querschnitt des Stiftes und dem Vorschub pro Zeit. Der Vorschub des Stiftes wird durch eine Bremsspannung am Motor reguliert.

1. Mikroperfusion proximaler Konvolute

Proximale Tubulusschlingen sind im Gegensatz zu distalen wegen ihres hellen Bürstensaums mikroskopisch gut zu differenzieren. Eine ölgefüllte Punktionskapillare wurde in eine oberflächliche Schlinge eingestochen (s. Abb. 1a, Seite 10). Durch einen kleinen in den Tubulus injizierten Öltropfen, der mit dem Harnstrom weiter befördert wurde, konnte ausgemacht werden, ob weitere zum selben Nephron gehörende proximale Schlingen an der Oberfläche lagen. Dann wurde eine geeignete Schlinge (B) mit der Perfusionskapillare punktiert. Anschließend wurde, bei bereits laufender Perfusion, der zwischen beiden Punktionsstellen liegende Tubulusabschnitt von A aus mit Ölgefüllt. Die Ölkapillare wurde herausgezogen, so daß nun das Glomerulumfiltrat durch die Punktionsstelle A frei abfließen konnte. Dadurch wurde eine Beimengung von Filtrat zur Perfusionslösung verhindert. Mit der Ölkapillare wurde nun eine stromabwärts gelegene Schlinge (C), die durch den der Perfusionslösung beigegebenen Farbstoff Lissamingrün (50) gut erkennbar

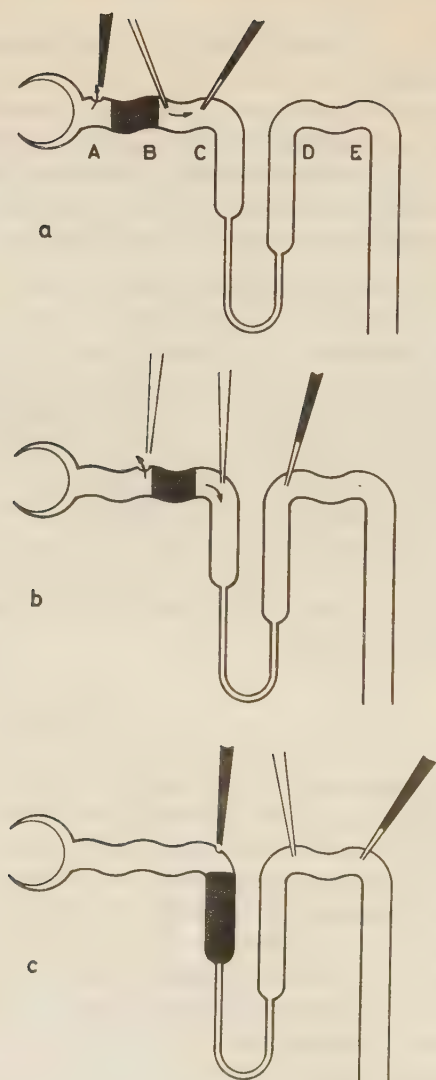


ABBILDUNG 1:
 Schema der Mikroperfusion proximaler Tubulusschlingen (a), Henle'scher Schleifen (b) und distaler Tubuli (c).

war, punktiert und eine Probe von 50 bis 150 nl gesammelt. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Sammelkapillare das Lumen nicht verlegte; andererseits sollte starke Aspiration der Probe vermieden werden. So konnte eine gleichbleibende intratubuläre Stromstärke bei unveränderter Lumenweite erzielt werden. Nach Beendigung der Perfusion wurde das perfundierte Tubulussegment mit Neopren, einem zähflüssigen Kunstharz, das in Anwesenheit von H-Ionen fest wird, gefüllt. Nach Maceration in 5 n HCl wurde das perfundierte Nephron durch Mikrodissektion isoliert und die perfundierte Strecke ausgemessen.

2. Perfusion Henle'scher Schleifen

Henle'sche Schleifen wurden von endproximalen Tubulusschlingen aus perfundiert. Die endproximalen Schlingen erscheinen weiter als die davor gelegenen Tubulusabschnitte; außerdem sind sie an ihrer typischen Anordnung zu erkennen. Die letzten an der Oberfläche sichtbaren Schlingen mehrerer proximaler Konvolute treffen nicht selten dort zusammen, wo sich Gefäße größeren Kalibers an der Oberfläche kapillär verzweigen. Dabei handelt es sich um vasa afferentia von cortextnahen Glomerula, die ohne Kaliveränderung und ohne nennenswerte Kapillarverzweigung zur Nierenoberfläche aufsteigen (59). Von einer so identifizierten endproximalen Schlinge (C) aus wurde nun mit gefärbter Perfusionslösung die Perfusion der Henle'schen Schleife begonnen (s. Abb. 1 b). Dabei färbte sich retrograd die nächstproximal gelegene Schlinge (B) ebenfalls an, die dann mit der ölgefüllten Punktionskapillare punktiert und nach distal hin mit Öl gefüllt wurde, worauf nach Entfernen der Ölkapillare die von proximal kommende Tubulusflüssigkeit frei durch das Punktionsloch abfließen konnte. Mit der Ölkapillare wurde dann die erste sich färbende distale Schlinge punktiert und das Perfusat in der oben beschriebenen Weise entnommen.

3. Perfusion distaler Tubuli

Die Perfusion distaler Tubuli ist schwieriger als die der proximalen, da diese wegen des Fehlens ausgeprägter Brüstensäume kaum zu erkennen sind. Da nur wenige distale Konvolute an der Nierenoberfläche erscheinen, und davon nur die wenigsten mit mehr als einer Schlinge, mußten immer wieder verschiedene Nephronen vom proximalen Konvolut aus (C) mit gefärbter Lösung perfundiert werden (s. Abb. 1 c), bis sich zwei zu-

sammengehörige distale Tubulusschlingen an der Oberfläche zeigten. Dann wurde der proximale Tubulus bis in die Schleife hinein mit Öl gefüllt, die Perfusion mit einer Perfusionsrate von 15 nl an der ersten distalen Schlinge (D) begonnen und die Probe aus der letzten gefärbten Schlinge (E) entnommen. Die genannte Stromstärke ist für den distalen Tubulus sehr hoch und kommt spontan nur in starker Diurese vor. Sie wurde jedoch zur Erleichterung der Perfusion gewählt, da das Lumen des distalen Tubulus in Antidiurese sehr eng ist.

2.5. PERFUSIONSLÖSUNG UND INFUSIONEN

Als Perfusionslösung wurde Gleichgewichtslösung (23), die am proximalen Tubulus Nettoresorption von Natrium verhindert, bzw. einfache Ringerlösung mit einem pH um 7,2 verwendet. Die Perfusionslösung enthielt Inulin als Referenzsubstanz in einer Konzentration von 100 oder 200 mg/100 ml und war mit Lissamingrün leicht angefärbt. Da Inulin in der Niere weder tubulär resorbiert noch sezerniert wird, ist an jeder beliebigen Stelle des Tubulus die durchströmende Inulinmenge gleich der glomerulär filtrierten bzw. durch Perfusion einströmenden Menge:

$$\begin{aligned} \text{GFR} \times (\text{In})_{\text{P}} &= \dot{V}_{\text{H}} \times (\text{In})_{\text{U}} ; \\ &\text{bzw.} \\ \dot{V}_{\text{PF}} \times (\text{In})_{\text{PF}} &= \dot{V}_{\text{TF}} \times (\text{In})_{\text{TF}} ; \quad +) \end{aligned}$$

Das Verhältnis von Inulinkonzentration im Plasma (bzw. in der Perfusionslösung) zu der im Endharn (bzw. im Punktat) ist ein Maß für die Volumeneinengung durch Wasserresorption:

$$\begin{aligned} \text{U/P}_{\text{In}} &= \text{GFR}/\dot{V}_{\text{H}} ; \\ \text{TF/PF}_{\text{In}} &= \dot{V}_{\text{PF}}/\dot{V}_{\text{TF}} ; \end{aligned}$$

Ein U/P_{In} von 2 bedeutet, daß die Harnstromstärke nur noch die Hälfte des Glomerulumfiltrates (bzw. der Perfusionsstromstärke) beträgt. Bei bekanntem Harnvolumen läßt sich so das GFR berechnen; bei bekannter

+) Symbole s. S. 14 f.

Perfusionsstromstärke im Mikroperfusionsexperiment kann umgekehrt auf die Harnstromstärke am Ort der Punktion geschlossen werden.

Die Perfusionslösungen, die beim Studium der Resorption von PAH aus den verschiedenen Tubulusabschnitten verwandt wurden, enthielten PAH und Inulin; ihre genaue Zusammensetzung wird mit den Ergebnissen mitgeteilt. In den Versuchen, in denen PAH infundiert worden war, also auch zusätzlich durch Sekretion vom Blut her in den Tubulus gelangen konnte, enthielt die Perfusionslösung H³-markierte PAH und C¹⁴-Inulin. Die Zusammensetzung der Infusionslösungen wird mit den Ergebnissen mitgeteilt. Die Infusionsraten betrugen 1, 2 bis 3 ml/h.

2.6. MIKROCHEMISCHE ANALYSEN

Der chemische Nachweis von PAH im Plasma erfolgte nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (4).

DEETJEN und SONNENBERG (15) haben die Methode für den Mikrobereich modifiziert, so daß Proben von etwa 20 nl auf ihre PAH-Konzentration untersucht werden können. Zur Inulinbestimmung wurde die Anthron-Methode von FÜHR et al. benutzt (22), die von HILGER et al. (27) für den Mikrobereich modifiziert wurde.

2.7. RADIOCHEMISCHE ANALYSEN

Die Messung der spezifischen Aktivität von Tritium und C¹⁴ in den Punktaten wurde nach den Angaben von TRUNIGER und SCHMIDT-NIELSEN (54) durchgeführt. Aliquote Mengen Tubuluspunktat (20 bis 40 nl), aufgefangen in 25 µl Wasser, wurden in 0,5 ml Hyamin gelöst und in das von den gen. Autoren (54) angegebene Toluol-Scintillationsgemisch gebracht.

Die Fenster eines Tricarb-Flüssigkeits-Scintillationszählers wurden so eingestellt, daß Tritium mit einer Ausbeute von etwa 15 % im ersten Kanal und nicht im zweiten Kanal, C¹⁴ mit einer Ausbeute von etwa 40 % im zweiten Kanal und im ersten Kanal gemessen wurde. Bei dieser Anordnung war die Zählrate im zweiten Kanal ein Maß für die spe-

zifische Aktivität von C14 und die Differenz aus den Zählraten im ersten und zweiten Kanal ein Maß für die spezifische Aktivität von H3. Eine signifikante Variation im Quencheffekt bei Veränderung des Lösungsvolumens von 5 bis 100 μ l bzw. der Konzentration der markierten Substanzen war nicht zu beobachten. Das war zu erwarten, nachdem TRUNIGER und SCHMIDT-NIELSEN (54), die mit wesentlich größeren und dazu noch wechselnden Mengen löscher Substanzen und Lösungsmittel gearbeitet hatten, ebenfalls zu vernachlässigende Änderungen des Quencheffektes gefunden hatten.

2.8. ABKÜRZUNGEN

Konzentrationen

(PAH)	Konzentration von p-Aminohippursäure (mM/l)
(In)	Konzentration von Inulin (mM/l)

Stromstärken

RPF	Renaler Plasmafluß	(ml/min)
C	renale Clearance	(ml/min)
GFR	Glomerulumfiltrat	(ml/min)
$\dot{V}$	Harnvolumen	(ml/min)

Mengen pro Zeit

A	Ausscheidung	(mM/min)
T	transportierte Menge	(mM/min)
L	Load = filtrierte Menge	(mM/min)
Tm	tubuläres Transportmaximum	(mM/min)

Längen

l	Tubuluslänge	(mm)
---	--------------	------

Indices

U, H	Urin, Endharn
P	Plasma
TF	Tubulusflüssigkeit
PF	Perfusionsflüssigkeit
m	maximal
o	am Beginn der Perfusion

Dimensionslose Fraktionen

U/P, TF/P, TF/PF	Verhältnis der Konzentration einer Substanz (im Index) in Endharn bzw. TF zur Konzentration in Plasma bzw. Perfusionslösung
U/P_{In}	Konzentrationsverhältnis von Inulin gleich $GFR/\dot{V}_H$ (s. Methode 2.5.)
E_{PAH}	Extraktionsrate von PAH aus dem Nierenblut $= \frac{(PAH)_{P_{art}} - (PAH)_{P_{ven}}}{(PAH)_{P_{art}}}$
Em	maximale Extraktionsrate
FF	Filtrationsfraktion, Verhältnis GFR/RPF
F	freie, nicht eiweißgebundene Fraktion eines Plasmasolutes
W	Wassergehalt des Plasmas

3. ERGEBNISSE

3.1. SEKRETION VON PAH

An 13 Ratten wurde die tubuläre Sekretion von PAH in 58 Mikroperfusionen proximaler Konvolutschlingen von verschiedener Länge zwischen 200 und 3000 μ bei einer Perfusionsstromstärke von 25×10^{-6} nl/min untersucht. In Abb. 2 sind die in diesen Experimenten gefundenen intratubulären PAH-Konzentrationen gegen die entsprechenden Plasmakonzentrationen aufgetragen.

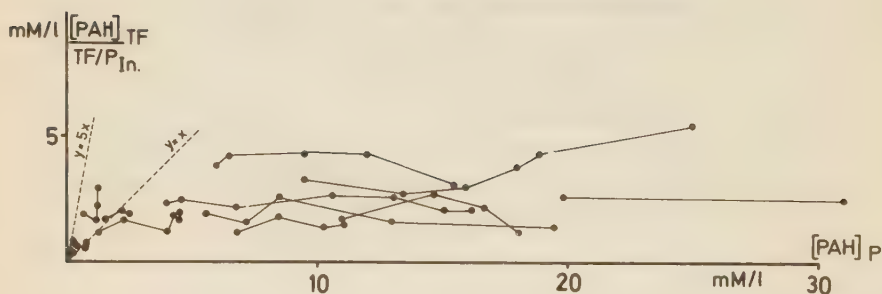


ABBILDUNG 2:

Beziehung der um den Inulinkonzentrationsquotienten korrigierten PAH-Konzentration in der Tubulusflüssigkeit ($\frac{(\text{PAH})_{\text{TF}}}{\text{TF}/\text{PF}_{\text{In}}}$) zu der im Blutplasma $(\text{PAH})_{\text{P}}$. Die ausgezogenen Linien verbinden Punkte, die aus gleichen Einzelexperimenten bei $(\text{PAH})_{\text{P}}$ über 1 mM/l stammen. Die gestrichelten Linien bezeichnen ein Konzentrationsverhältnis von intratubulärer PAH-Konzentration geteilt durch $\text{TF}/\text{PF}_{\text{In}}$ zur Plasmakonzentration ($\frac{(\text{PAH})_{\text{TF}}}{\text{TF}/\text{PF}_{\text{In}}} : (\text{PAH})_{\text{P}}$) von 1 bzw. 5.

Aus Abb. 2 ist zu ersehen, daß bei sehr niedrigen $(PAH)_p$ die Lumenkonzentration etwa den 5-fachen Wert der Plasmakonzentration erreichen kann. Mit steigender Plasmakonzentration steigt zunächst auch die Konzentration in der Tubulusflüssigkeit an. Wenn die Lumenkonzentration einen Wert von etwa 3 mM/l erreicht hat, bleibt sie trotz weiterer Erhöhung der Plasmakonzentration bis auf 30 mM/l annähernd konstant.

In ähnlichen Versuchen von DEETJEN und SONNENBERG (15), die zur Tubulusperfusion Gleichgewichtslösung verwandt hatten, wodurch die Nettoresorption von Natrium und Wasser verhindert wurde, konnte keine Beziehung der intratubulären PAH-Konzentration zur Länge des perfundierten Nephronsegmentes gefunden werden. In den vorliegenden Versuchen wurden die Tubuli mit Ringerlösung perfundiert. Es war daher mit einem Anstieg der $(PAH)_{TF}$ durch Volumeneinengung mit zunehmender Länge des perfundierten Tubulus zu rechnen, wenn nicht gar mit einer Steigerung der PAH-Sekretion unter dem Einfluß des unbehinderten Natriumtransportes.

Abb. 3 zeigt die Ergebnisse von 48 Mikroperfusionen proximaler Tubuli mit Ringerlösung bei PAH-Plasmakonzentrationen über 1,0 mM/l. Die dick ausgezogene Linie ist die Regressionsgerade der Punkteschar nach der Gleichung

$$(PAH)_{TF} = 2,39 + 0,45 l;$$

Die gestrichelte Verlängerung der Regressionsgeraden schneidet die Ordinate bei 2,39 mM/l; dieser Punkt ist diejenige mittlere Tubuluskonzentration, die gleich am Anfang des perfundierten Tubulus allein durch Sekretion aufgebaut wird ($(PAH)_{TF_0}$). Die weitere Konzentrierung erfolgt in Abhängigkeit von der Tubuluslänge. Teilt man nämlich beide Seiten der obigen Gleichung durch die Ausgangskonzentration $(PAH)_{TF_0}$ von 2,39 mM/l, dann findet sich für das Verhältnis von PAH-Konzentration im Punkt $(PAH)_{TF}$ zur Ausgangskonzentration $(PAH)_{TF_0}$ die Regressionsgleichung

$$\frac{(PAH)_{TF}}{(PAH)_{TF_0}} = 1 + 0,19 l;$$

Durch Wasserresorption wird die nicht resorbierbare Testsubstanz Inulin im Verlauf des Tubulus zunehmend konzentriert. Im proximalen Tubulus steigt das Verhältnis der Inulinkonzentration in der Tubulusflüssigkeit zur Konzentration im Plasma (bzw. in der Perfusionslösung) annä-

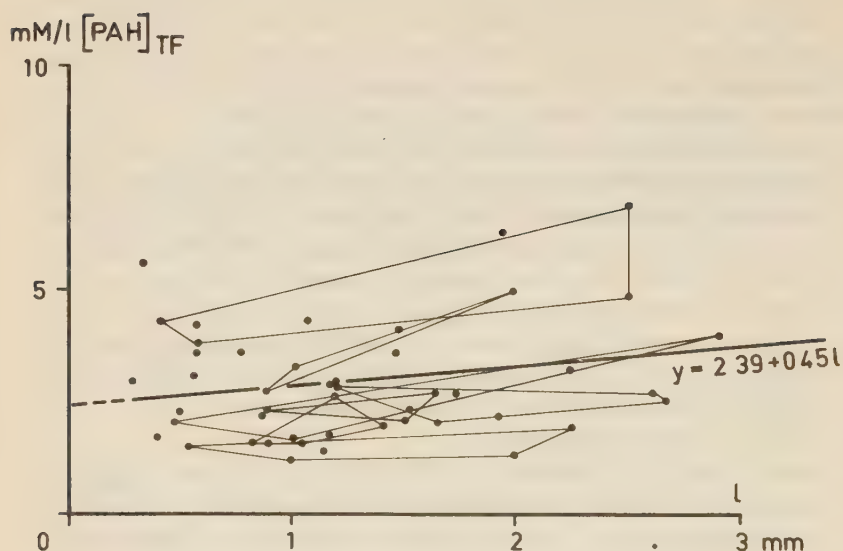


ABBILDUNG 3:

Beziehung der intratubulären PAH-Konzentration zur Länge des perfundierten Tubulussegmentes. Die eingezeichnete Regressionsgerade der Punkteschar hat die Formel $(\text{PAH})_{\text{TF}} = 2,39 + 0,45l$.

hernd linear mit der Tubuluslänge an (13, 31). In den vorliegenden Untersuchungen folgt die Regressionsgerade für die Beziehung des TF/PF_{In} zur Tubuluslänge der Gleichung

$$\text{TF/PF}_{\text{In}} = 1,03 + 0,20 l.$$

3.2. 1. PAH-Resorption aus dem proximalen Tubulus

Die Untersuchungen von DEETJEN und SONNENBERG (15) zur Resorption von PAH aus dem proximalen Tubulus wurden wiederholt; dabei wurde als Perfusionslösung nicht Gleichgewichtslösung verwandt, sondern Ring-erlösung, so daß die Nettoresorption von Natrium und Wasser nicht be- hindert war. Die Perfusionslösung enthielt 10 mM/l tritiummarkierte PAH und als Referenzsubstanz C14-Inulin.

An 7 Ratten wurden 43 proximale Tubuli perfundiert. Als Infusion erhiel- ten die Tiere in einem Teil der Versuche lediglich Ring-erlösung; in einem anderen Teil wurden nach Infusion von 250 m-molarer PAH-Lö- sung die Untersuchungen bei Plasmakonzentrationen zwischen 2 und 10 mM/l durchgeführt.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse dieser Versuchsserie zusammengestellt. Dabei sind die darin angegebenen PAH-Konzentrationen im Punktat be- reits durch den Inulin-Konzentrationsquotienten TF/PF_{In} korrigiert.

TABELLE 1

Perfusion proximaler Tubuli der Rattenniere in situ mit PAH in Ring-er- lösung. Verhältnis der PAH-Konzentration in der Tubulusflüssigkeit (TF) zur Konzentration in der Perfusionslösung (PF). Konzentrationsän- derungen durch Volumenänderung wurden durch Teilung durch den TF/PF_{Inulin} -Quotienten korrigiert.

n	PAH-Konzentration in mM/l			$\frac{TF/PF_{PAH}}{TF/PF_{In}}$
	Infusion	Plasma	Perfusion	
21	0	0	10	0,98
22	250	2 - 10	10	0,95

Aus Tab. 1 ist zu ersehen, daß sich auch bei nicht behinderter Wasser- resorption praktisch dieselben Befunde wie in den Versuchen von DEET- JEN und SONNENBERG (15) mit Gleichgewichtslösung ergeben.

In 21 Perfusionen sinkt die intratubuläre Konzentration radioaktiv mar- kierter PAH im Verlauf der Tubuluspassage um 2 %; nach Infusion von PAH tritt bei Plasmakonzentrationen bis zu 10 mM/l ein Konzentrations- abfall der radioaktiv markierten PAH der Perfusionslösung von 5 % ein. Der Konzentrationsabfall in beiden Kollektiven ist statistisch nicht signi-

fikant ($2p = 0,3$). Es besteht also kein sicherer Anhalt für eine PAH-Resorption aus dem proximalen Tubulus auch bei unbehinderter Wasserresorption.

3.2. 2. PAH-Resorption aus der Henle'schen Schleife

Bei 9 Ratten wurden 46 Mikroperfusionsen von Henle'schen Schleifen ausgeführt. Als Perfusionslösung wurde Gleichgewichtslösung (23) verwandt, nachdem sich in den Mikroperfusionsversuchen am proximalen Tubulus hatte zeigen lassen, daß sich bei Verwendung von Ringerlösung praktisch dieselben Befunde ergeben (siehe diese Arbeit 3.2.) wie mit Gleichgewichtslösung (15). Diese Gleichgewichtslösung ist den Verhältnissen im proximalen Tubulus angepaßt und entspricht sicher nicht den Gleichgewichtsbedingungen in der Henle'schen Schleife, doch ändert sich bei Verwendung dieser Lösung das Volumen in der Henle'schen Schleife weniger stark als mit Ringerlösung. Konzentrationsänderungen von PAH, die auf einen Nettofluß von Wasser zurückzuführen waren, konnten außerdem an der Änderung des TF/PF_{In} erkannt und korrigiert werden. In Tab. 2 sind die Ergebnisse dargestellt.

Zunächst wurden Henle'sche Schleifen an solchen Tieren perfundiert, denen lediglich Ringerlösung infundiert worden war (Zeile 1 und 2 der Tab. 2). Die Perfusionslösung enthielt 10 mM/l PAH und 100 mg% Inulin in Gleichgewichtslösung. Dabei kommt es in 9 Perfusionen zu keiner deutlichen Abnahme der intratubulären PAH-Konzentration (Tab. 2, Zeile 1). In zwei Fällen liegt jedoch die PAH-Konzentration am Ende der Perfusionsstrecke eindeutig unter der Ausgangskonzentration (Tab. 2, Zeile 2). Die Versuche wurden wiederholt an Tieren, denen 5 μ M/min PAH in Ringerlösung i. v. infundiert worden war, wodurch Plasmakonzentrationen von 2 bis 10 mM/l erreicht wurden (Tab. 2, Zeile 3 und 4). Die Perfusionslösung enthielt 10 mM/l tritiummarkierte PAH und C14-Inulin. In 17 Perfusionen kommt es auch dabei zu keiner erkennbaren PAH-Resorption (Tab. 2, Zeile 3), während in 10 Fällen die PAH-Konzentrationen im Tubulus deutlich unterhalb der in der Perfusionslösung liegen (Tab. 2, Zeile 4).

In allen Experimenten, in denen ein PAH-Ausstrom aus dem Tubulus auftrat (Zeile 2 und 4 der Tab. 2), war in dem Versuchsprotokoll ein schlechter Funktionszustand der Niere vermerkt. Entweder war der Perfusion eine Vasokonstriktion der Nierengefäße vorausgegangen mit star-

TABELLE 2:

Perfusion Henle'scher Schleifen der Rattenniere in situ mit PAH in Gleichgewichtslösung. Verhältnis der PAH-Konzentration in der Tubulusflüssigkeit (TF) zur Konzentration in der Perfusionslösung (PF). Konzentrationsänderungen durch Volumenänderung wurden durch Teilung durch den TF/PF_{In} -Quotienten korrigiert.

	n	PAH-Konzentration in mM/l			$\frac{TF/PF_{PAH}}{TF/PF_{In}}$
		Infusion	Plasma	Perfusion	
1	9	0	0	10	1,09
2	2	0	0	10	0,35
3	17	100	2,5-10	5	0,96
4	10	100	2,5-10	5	0,79

ker Verminderung oder Unterbrechung der Blutzirkulation und Filtration, oder es handelte sich um Messungen am Ende eines längeren Experimentes, in denen oft spontan eine sichtbare Verlangsamung des Harnstromes und der peritubulären Kapillardurchblutung zu beobachten ist. Auch durch Unterkühlung eines Versuchstieres um mehr als $4^{\circ}C$ lassen sich solche Bedingungen hervorrufen (14).

3.2. 3. Resorption von PAH aus dem distalen Tubulus

In Tab.3 sind die Ergebnisse von 9 Mikroperfusionsen distaler Tubulus-schlingen an 3 Ratten dargestellt. In diesen Versuchen betrug die Plasmakonzentration nach Infusion von 500 m-molarer PAH 5 bis 25 mM/l. Die Perfusion enthielt 5 mM/l tritiummarkierte PAH und C14-Inulin in Gleichgewichtslösung. Auch hier wurden die intratubulären PAH-Konzentrationen mit dem TF/PF_{In} korrigiert.

TABELLE 3:

Perfusion distaler Tubuli der Rattenniere in situ mit PAH in Gleichgewichtslösung. Verhältnis der PAH-Konzentration in der Tubulusflüssigkeit (TF) zur Konzentration in der Perfusionslösung (PF). Konzentrationsänderungen durch Volumenänderung wurden durch Teilung durch den $\frac{TF}{PF_{In}}$ -Quotienten korrigiert.

n	PAH-Konzentration in mM/l			$\frac{TF}{PF_{PAH}}$
	Infusion	Plasma	Perfusion	$\frac{TF}{PF_{In}}$
9	500	5-25	5	0,95

In diesen Experimenten liegt die spezifische Aktivität von C-14-PAH im Punktat im Mittel nur 5 % niedriger als in der Perfusionslösung. Eine nennenswerte PAH-Resorption ist damit auch am distalen Tubulus nicht nachweisbar.

4. DISKUSSION

4.1. DAS T_m-PHÄNOMEN UND SEINE BISHERIGE DEUTUNG

Das Phänomen eines tubulären Transportmaximums (T_m) wurde zuerst von SHANNON (43) beim Phenolrot beobachtet und später von SMITH et al. für PAH bei Hund und Mensch genau untersucht (46). Bei Auftragung der sezernierten Substanzmenge (= Differenz aus ausgeschiedener und filtrierter Substanzmenge) gegen die Plasmakonzentration ergab sich für die Sekretionskurve von PAH wie die anderer sezernierter Säuren ein charakteristischer Verlauf. Mit steigender Plasmakonzentration nahm die pro Zeit sezernierte Substanzmenge zunächst proportional zur Plasmakonzentration zu, erreichte jedoch bei einer bestimmten Plasmakonzentration ein Maximum, welches trotz weiterer Erhöhung der Plasmakonzentration als konstant angesehen wurde.

3 Möglichkeiten einer Limitierung des PAH-Transportes wurden immer wieder diskutiert:

1. Der tubuläre Transport erreicht mit steigender Plasmakonzentration ein Maximum, welches wegen einer beschränkten Anzahl verfügbarer Carrier pro Zelle bzw. pro g Niere nicht überschritten werden kann. Der PAH-Transport wäre also abhängig von der Masse sekretorischen Gewebes (44).
2. Die Entkoppelung des transportierten Substrates auf der Lumenseite erfolgt ungleich langsamer als die Verbindung mit dem Carrier auf der peritubulären Seite der Zelle. Dann wäre der PAH-Transport limitiert durch eine begrenzte Stoffwechselleistung (44) bzw. durch die begrenzte Verfügbarkeit eines für den Transport wesentlichen Metaboliten (11).
3. Wäre es vorstellbar, daß das tubuläre Transportmaximum organischer Anionen einen Gleichgewichtszustand zwischen gleichzeitiger Sekretion und Resorption darstellt (28).

4.2. ZUR FRAGE DER RESORPTION VON PAH AUS DEM TUBULUS

KINTER fand beim Necturus, einer amerikanischen Salamanderart, gleichzeitig tubuläre Sekretions- und Resorptionsprozesse für Diodrast und PAH (28). Seither wurde auch für den Warmblütler die Möglich-

keit einer PAH-Rückdiffusion oder gar aktiven Resorption von PAH aus dem Tubulus diskutiert und zur Interpretation ungeklärter Beobachtungen herangezogen.

Die unvollkommene Extraktion der Substanz von "nur" 90 % aus dem Nierenblut könnte unter anderem durch einen Rückstrom nach zunächst vollständiger Extraktion erklärt werden. SCHNERMANN und THURAU (42) sahen eine Konzentrierung der PAH im Vasa-recta-Blut der Goldhamsterpapille zur Papillenspitze hin, die die Konzentrierung der Plasmaeiweiße überstieg, und diskutierten die Möglichkeit einer PAH-Rückdiffusion aus der Henle'schen Schleife oder aus dem Sammelrohr. EGGLETON und HABIB (17) fanden kein konstantes Tm_{PAH} , sondern beobachteten mit steigender Plasmakonzentration ein Absinken des Transportmaximums und versuchten diese Selbstdepression des Tm_{PAH} mit einer Resorption von PAH aus dem Tubulus zu erklären.

MILNE et al. (32) entwickelten ein Konzept des tubulären Transportes, wonach in Abhängigkeit von pH-Gradienten organische Säuren und Basen durch Rückdiffusion des nicht ionisierten Anteils (sog. non-ionic diffusion) die Tubulusflüssigkeit wieder verlassen. Nicht ionisierte Moleküle durchwandern Lipoidphasen wesentlich rascher als in ionisiertem Zustand (34). Besteht nun eine pH-Differenz zwischen beiden Seiten einer Membran, so liegt eine Säure auf der mehr alkalischen Seite vorwiegend in ionisierter Form und auf der mehr sauren Seite in weniger ionisierter Form vor. Für die nicht ionisierte, leichter durch Lipoidmembranen diffundierende Fraktion einer organischen Säure entsteht so ein Konzentrationsgradient von der sauren zur alkalischen Seite, unter Normalbedingungen also vom Tubuluslumen zur Blutseite.

Allerdings hängt die passive Diffusion eines organischen Ions durch Plasmamembranen wesentlich von seinen physikalischen Eigenschaften ab, nämlich von seiner polaren Struktur und seinen pK-Wert, die beide seine Lipidlöslichkeit bestimmen (32, 58).

PAH hat eine außerordentlich schlechte Lipidlöslichkeit (29). Die Lipoidphase der Plasmamembran ist also praktisch impermeabel für PAH in den physiologischen pH-Bereichen, ob es nun in dissoziierter oder undissoziierter Form vorliegt.

Wie in dieser Arbeit gezeigt wird, findet wie am proximalen Tubulus auch aus der Henle'schen Schleife und dem distalen Tubulus keine deutliche PAH-Resorption statt, es sei denn, die untersuchten Nieren befänden sich nach längerdauerndem Stopflow, nach systematischer Unterkühlung oder am Ende eines langen Experimentes in schlechtem Funktionszustand. Da-

mit stimmen die oben zitierten Beobachtungen von DEETJEN und SONNENBERG (15) gut überein, die eine PAH-Rückdiffusion aus dem proximalen Tubulus nur bei Zusatz von Stoffwechsellinhibitoren zur Perfusionslösung finden.

Ein PAH-Ausstrom aus dem Tubulus tritt auch dann nicht ein, wenn, wie in dieser Arbeit, auf der Blutseite in hoher Konzentration zum Austausch zur Verfügung steht (3.2.), um nach der Vorstellung von ROSENBERG und WILBRANDT (39) einen sogenannten Gegentransport zu erleichtern. Es ist auch nicht wahrscheinlich, daß PAH in nennenswerten Mengen dem aus dem Tubulus resorbierten Wasser folgt. In den vorliegenden Mikroperfusionsexperimenten zur PAH-Resorption, in denen die Natriumnettoresorption nicht durch Ersatz eines bestimmten Anteiles des Natriums in der Perfusionslösung durch äquimolare Mengen Mannitol unterdrückt war, liegt die Konzentrationsabnahme der radioaktiv markierten PAH über die Perfusionsstrecke innerhalb der Fehlerbreite der Methode (3.2.1.).

Die Beobachtungen einer PAH-Resorption aus dem Tubulus an in ihrer Funktion geschädigten Nieren ((15), diese Arbeit) weisen darauf hin, daß die Impermeabilität der Tubuluszelle für PAH in der Resorptionsrichtung nicht allein auf der schlechten Lipidlöslichkeit dieser Substanz beruht, sondern auch vom Funktionszustand des entgegengesetzt gerichteten Sekretionsmechanismus abzuhängen scheint.

4.3. ABHÄNGIGKEIT DES PAH-TRANSPORTES VON DER STROMSTÄRKE

Seit SMITH (45) gilt die Auffassung, das T_m sei eine konstante, für jedes Individuum charakteristische Größe, weshalb es als Maß des funktionstüchtigen Nierengewebes bis heute einen festen Platz einnimmt. In der ersten Untersuchung zum tubulären PAH-Transport am Ort der Sekretion selbst fanden DEETJEN und SONNENBERG (15) in Mikroperfusionsexperimenten am proximalen Tubulus der Rattenniere, daß die Transportrate von PAH nicht durch die Anzahl von Carriern begrenzt sein kann, da das T_{mPAH} einzelner Nephronsegmente sich nicht mit der Länge der perfundierten Tubuli änderte. Sie fanden vielmehr, daß das sog. T_{mPAH} nicht konstant ist, sondern sich proportional der Stromstärke ändert. Die immer wieder bestätigte Beobachtung eines konstanten T_{mPAH} ist wohl darauf zurückzuführen, daß bei Mensch und Hund, an denen das

Tm-Phänomen hauptsächlich untersucht wurde, das Glomerulumfiltrat nur sehr geringen Schwankungen unterliegt.

Eine Abhängigkeit der PAH-Sekretion von der Stromstärke wird allein schon aus der allgemeinen Gleichung für den PAH-Transport deutlich:

$$T_{PAH} = GFR \times \left(\frac{(PAH)_U}{U/P_{in}} - (PAH)_p \right)$$

(s. Anhang (XIV)).

Im Proximalen Tubulus, dem Ort der PAH-Sekretion, bleibt die prozentuale Volumenresorption und damit U/P_{in} bei Filtratänderungen annähernd konstant (glomerulär-tubuläre Balance (35, 7)). Unter dieser Bedingung läßt sich aus Gleichung (XIV) erkennen, daß sich bei konstanter Plasmakonzentration der PAH-Transport proportional dem Glomerulumfiltrat ändert.

Nun war zwar schon den ersten Untersuchern bei Patienten mit essentieller Hypertonie bzw. Glomerulonephritis eine etwa lineare Beziehung zwischen dem Tm organischer Säuren und dem GFR aufgefallen (24, 16). Doch wurde dieser Befund, wie wir heute zu wissen glauben, fehlgedeutet. Die Untersucher sahen das Tm_{Diodrast} (wie das Tm_{PAH}) als ein Maß des funktionierenden Gewebes an. Ein Absinken des GFR bei vermindertem Tm_{Diodrast} wurde daher immer als Folge der Verminderung intakten Gewebes angesehen. Nach den Befunden von DEETJEN und SONNENBERG ist es wahrscheinlicher, daß umgekehrt das bei den genannten Krankheitsbildern verminderte Filtrat eine verminderte Diodrast-Sekretion zur Folge hatte.

HANDLEY et al. (25) sahen beim Hund in verschiedenen Hydrationszuständen eine der Filtratänderung proportionale Zu- bzw. Abnahme des Tm_{PAH}. BRADLEY and WHEELER berichteten in einer Übersicht (3) über mehrere Beobachtungen eines Zusammenhanges zwischen dem GFR und dem tubulären Transportmaximum sowohl für PAH und Diodrast. Unter dem Eindruck von SHANNONS Theorie einer limitierten Anzahl von Carriern (44) glaubten die genannten Autoren (3, 25), die beobachtete Beziehung zwischen GFR und Tm mit einer unterschiedlichen, wenn nicht gar alternierenden Funktion der einzelnen Nephrene erklären zu können. Zwar wurde vor mehr als 40 Jahren beim Frosch ein solches Alternieren einzelner Nephrene in ihrer Funktion beobachtet (57), beim Warmblüter findet sich jedoch kein Anhalt für eine alternierende Funktion der einzelnen Nephrene. Wenn in Mikropunktionsuntersuchungen eine Filtratänderung eintritt, dann betrifft sie immer alle Nephrene etwa gleich (SCHNERMANN, pers. Mitt.). Ebenso liegen beim gleichen

Versuchstier proximale Lumenweite (53), endproximales U/P_{In} (HORSTER, pers. Mitt.) und der PAH-Transport (s. 3.1.) verschiedener Einzelnephrone in der gleichen Größenordnung. Es ist daher wahrscheinlich, daß in den zitierten Beobachtungen die Änderungen des T_m durch Änderungen der Stromstärke bedingt waren. Kürzlich sahen RUEDAS und LEICHTWEISS (40) bei Perfusion der isolierten Rattenniere eine Zunahme der PAH-Sekretion mit steigendem Glomerulumfiltrat. Schließlich fanden HEIDLAND und KLÜTSCH (26) bei Nierengesunden einen Anstieg des T_{mPAH} bei Filtratsteigerung bzw. Steigerung des intratubulären Harnflusses durch Mannit bzw. Furosemid. Nach dem Gesagten scheint es nicht mehr gerechtfertigt, von einer bestimmten Transportrate von PAH bei hoher Plasmakonzentration auf die Masse des intakten Nierengewebes zu schließen.

4.4. MAXIMALE DURCH SEKRETION ERREICHBARE TUBULUSKONZENTRATION ALS URSACHE DES T_{mPAH}

Während sich in den Untersuchungen von DEETJEN und SONNENBERG die maximale Transportrate von PAH gleichsinnig mit der Stromstärke ändert, bleibt bei Plasmakonzentrationen über 1 mM/l die im Tubulus eingestellte Konzentration eine von der Tubuluslänge, der Stromstärke und der Plasmakonzentration unabhängige Größe.

In der vorliegenden Arbeit werden die Befunde von DEETJEN und SONNENBERG (15) bestätigt durch Mikroperfusionsexperimente, in denen als Perfusionslösung Ringer- anstelle von Gleichgewichtslösung verwendet wurde. Der Natriumnettotransport ist in diesen Experimenten also nicht behindert.

Dabei findet sich mit steigender Plasmakonzentration zunächst ein steiler Anstieg der Tubuluskonzentration von PAH, die bei niedrigen $(PAH)_p$ den fünffachen Wert der $(PAH)_p$ erreichen kann (s. Abb. 2). Bei $(PAH)_p$ über 1 mM/l erreicht jedoch die um den Inulinquotienten korrigierte Tubuluskonzentration

$$([PAH]_{TF})_O = \frac{[PAH]_{TF}}{TF/PF_{In}}$$

ein Maximum von im Mittel 2,41 mM/l, das trotz weiterer Erhöhung der Plasmakonzentration nicht überschritten wird.

Die einzelnen Meßpunkte zeigen eine erhebliche Streuung um den Mittelwert (s. Abb. 2). Bei Betrachtung der durch Linien verbundenen Punkte fällt auf, daß die Streuung im Einzelexperiment geringer ist als die Streuung zwischen den verschiedenen Versuchen. Daraus kann geschlossen werden, daß die Konzentration, bis zu der PAH in den Tubulus hinein sezerniert werden kann, von Versuchstier zu Versuchstier verschieden, im einzelnen Tier jedoch sehr konstant ist.

Aus dem oben Gesagten wird deutlich, daß es ein tubuläres Transportmaximum für PAH (T_{mPAH}) als naturgegebene Größe nicht gibt. Vielmehr kann offenbar eine bestimmte Maximalkonzentration in der Tubulusflüssigkeit durch weitere Sekretion nicht überschritten werden. Ist die maximale PAH-Konzentration im Tubulus erst erreicht, dann ist die Transportrate keine konstante "maximale" Größe, sondern wird bestimmt durch die Stromstärke, mit der die auf eine maximale Konzentration akkumulierte Substanz abtransportiert wird.

Seit den ersten Arbeiten von SMITH (46, 45) und SHANNON (43) wurde immer wieder, wahrscheinlich um eine allzu große Streuung der Meßpunkte zu vermeiden, bei der Aufzeichnung von T_m -Kurven auf der Ordinate der aktuelle Transport pro 100 ml GFR, auf der Abszisse die Plasmakonzentration aufgetragen (s. Abb. 4).

Dabei wurde bislang nicht beachtet, daß eine Transportrate, geteilt durch das GFR, nicht wieder eine Transportrate, sondern eine Konzentrationsangabe darstellt. Um welche Konzentration es sich dabei handelt, wird deutlich, wenn man beide Seiten der Gleichung (XIV) (s. Formelanhang) durch das GFR teilt:

$$\frac{T_{PAH}}{GFR} = \frac{(PAH)_U}{U/P_{In}} = (PAH)_P ;$$

Unter der Annahme, daß PAH -wie Inulin- in den dem proximalen Tubulus folgenden Nephronabschnitten weder sezerniert noch resorbiert wird (s. Anhang XVII), gilt obige Gleichung für den proximalen Tubulus:

$$\frac{T_{PAH}}{GFR} = \frac{(PAH)_{TF}}{TF/PF_{In}} - (PAH)_{PF} ;$$

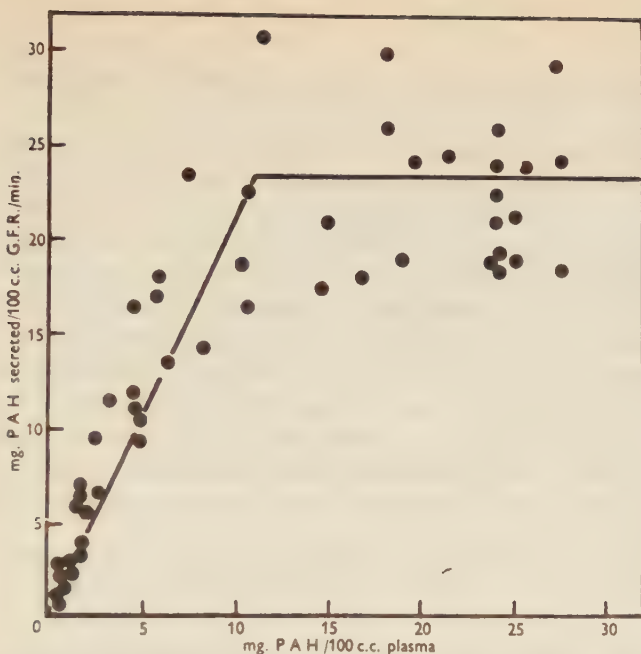


Fig. 2. Showing the rise in amount of PAH secreted with increasing plasma PAH concentration to a maximal value (T_m) of 20–30 mg./100 c.c. G.F.R./min. at c. 10 mg. PAH/100 c.c. plasma.
 ABBILDUNG 4:

Beziehung des PAH-Transportes pro 100 ml GFR zur Plasmakonzentration von PAH in Clearanceversuchen an der Katze (aus EGGLETON, M. G. und Y. A. HARBIB (17)).

In den vorliegenden Mikroperfusionsexperimenten zur PAH-Sekretion, sowie in denen von DEETJEN und SONNENBERG, enthielt die Perfusionslösung kein PAH, d. h. $(PAH)_{PF}$ in der vorstehenden Gleichung ist gleich 0. Unter dieser Bedingung wird

$$\frac{T_{PAH}}{GFR} = \frac{(PAH)_{TF}}{TF/PF_{In}} ;$$

so erklärt sich die große Ähnlichkeit der üblichen T_m -Kurven (s. als Beispiel Abb. 4) mit den Abbildungen 2 und 5, in denen die um den TF/PF_{In} -Quotienten reduzierte Tubuluskonzentration gegen die Plasmakonzentration aufgetragen ist.

4.5. BEZIEHUNG DER PAH-SEKRETION ZUM NATRIUMTRANSPORT

Die Tubuluskonzentration, bis zu der PAH bei der Ratte sezerniert werden kann, liegt bei Perfusion proximaler Tubuli mit Gleichgewichtslösung (15) und mit Ringerlösung (vorl. Arbeit 3.1.) in der gleichen Größenordnung. Dieser Befund spricht dagegen, daß beim Warmblüter eine gleich enge Beziehung zwischen der Na-Konzentration im proximalen Tubulus bzw. zwischen der resorbierten Na-Menge und der Transportrate von PAH besteht, wie sie VOGEL et al. beim Frosch sehen (55). Mit den vorliegenden Befunden in Einklang stehen die Beobachtungen von RUEDAS und LEICHTWEISS (40), denen es bei Perfusion der isolierten Rattenniere ebenfalls nicht gelang, eine Abhängigkeit der PAH-Sekretion von der Natriumresorption zu finden, solange die Natriumkonzentration in der Perfusionslösung nicht unter zwei Drittel des physiologischen Wertes gesenkt wurde.

4.6. BEZIEHUNG DER INTRATUBULÄREN PAH-KONZENTRATION ZUR TUBULUSLÄNGE

Die Beobachtung von DEETJEN und SONNENBERG (15), daß die PAH-Sekretion von der Länge der durchströmten Tubulusabschnitte und damit von der Masse des Nierengewebes unabhängig ist, wird in dieser Arbeit bestätigt durch Versuche, in denen im Gegensatz zu den Experimenten von DEETJEN und SONNENBERG die Natriumnettoresorption nicht behindert war. Zwar findet sich in den vorliegenden Experimenten ein linearer Anstieg der PAH-Konzentration im proximalen Tubulus in Abhängigkeit von der Tubuluslänge, der jedoch durch die unbehinderte Volumeneinengung erklärt werden kann.

Der Schnittpunkt der verlängerten Regressionsgeraden für die Punkteschar dieser Experimente in Abb.3

$$(\text{PAH})_{\text{TF}} = 2,39 + 0,45 \cdot l$$

mit der Ordinate gibt die Konzentration $(\text{PAH})_{\text{TF}_0}$ an, die ganz am Anfang des proximalen Tubulus gefunden wird. Teilt man obige Regressionsgerade durch diese Ausgangskonzentration $(\text{PAH})_{\text{TF}_0} = 2,39$, so ergibt

sich für das Verhältnis der PAH-Konzentration am Ort der Punktion ($(PAH)_{TF}$) zu der am Beginn des perfundierten Tubulus ($(PAH)_{TF_0}$) ebenfalls eine lineare Funktion in Abhängigkeit von der Tubuluslänge. Die Steigerung dieser Geraden gleicht der Steigerung der Regressionsgeraden für die Abhängigkeit des Verhältnisses der Inulinkonzentrationen am Beginn und Ende der Perfusionsstrecke (TF/PF_{In}) von der Tubuluslänge. Das spricht deutlich dafür, daß eine Konzentrierung von PAH jenseits der allerersten Abschnitte des proximalen Tubulus nur noch durch Volumeneinengung infolge der unbehinderten Wasserresorption erfolgt, nicht jedoch durch weitere tubuläre Sekretion von PAH.

4.7. BEZIEHUNG DES PAH-TRANSPORTES ZUR PAH-PLASMAKONZENTRATION UND ZUR NIERENDURCHBLUTUNG

Auch im Bereich niedriger Plasmakonzentrationen ist der PAH-Transport von der Länge der perfundierten Tubuli unabhängig, da sich die durch Sekretion erreichbare PAH-Konzentration auch bei niedrigen Plasmakonzentrationen schon nach Perfusion kürzester Tubulusabschnitte einstellt (15; diese Arbeit 3.1.). Dabei übersteigt die Konzentration in der Tubulusflüssigkeit diejenige im Plasma in den Versuchen von DEETJEN und SONNENBERG und in denen dieser Arbeit bis um das 5-fache.

Das Verhältnis der Konzentration von PAH in der Tubulusflüssigkeit zu der im Plasma wird nach der im Anhang entwickelten Formel (IV a) bestimmt durch die Extraktionsrate von PAH und durch das Verhältnis des GFR zum renalen Plasmafluß, das als die Filtrationsfraktion FF bezeichnet wird:

$$\frac{(PAH)_U}{U/P_{In}} : (PAH)_P = E_{PAH} : FF; \quad (IVa)$$

$$\frac{(PAH)_U}{U/P_{In}} \text{ bzw. } \frac{(PAH)_{TF}}{TF/PF_{In}} \text{ ist die durch Filtration und /oder Sekretion im ersten Tubulusabschnitt aufgebaute PAH-Konzentration, die noch nicht durch Volumeneinengung erhöht worden ist. Da FF den An-}$$

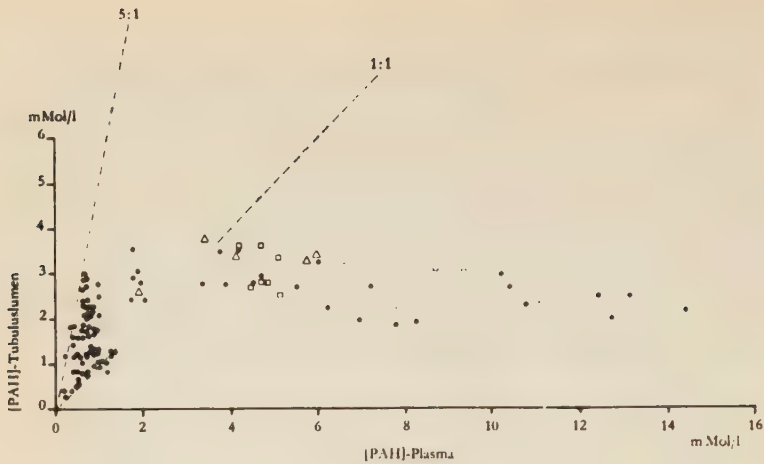


Abb. 4b

Mikroperfusionsuntersuchungen an einzelnen proximalen Nephronabschnitten der Rattenniere in situ. Beziehungen zwischen der PAH-Konzentration im Plasma und a) der PAH-Aufnahme in die Perfusionsflüssigkeit, b) der PAH-Konzentration der Perfusatflüssigkeit. Untersuchungen bei drei verschiedenen Perfusionsgeschwindigkeiten ($\square = 11 \times 10^{-6}$ ml/min, $\bullet = 19 \times 10^{-6}$ ml/min, $\triangle = 35 \times 10^{-6}$ ml/min) (DEETJEN und SONNENBERG, Pflügers Arch. ges. Physiol. im Druck).

ABBILDUNG 5:

aus DEETJEN (12)

teil des Glomerulumfiltrates am gesamten renalen Plasmafluß bezeichnet, ist nach Gleichung (IVa) das Verhältnis der PAH-Konzentration im ersten Tubulusabschnitt zur Plasmakonzentration proportional dem RPF und umgekehrt proportional dem GFR.

Unter der Annahme einer maximalen PAH-Extraktion von $E_m = 1,0$ und einer Filtrationsfraktion $FF = 0,2$ wäre nach Gleichung (IVa) bei niedrigen Plasmakonzentrationen ein Anstieg der Tubuluskonzentration im ersten Tubulusabschnitt im Verhältnis 5:1 zur Plasmakonzentration zu erwarten.

$[PAH]_{TF_0} : (PAH)_p$ kann nicht größer als $E_m : FF$ sein, da pro Zeit nicht mehr PAH mit dem Urin ausgeschieden werden kann, als mit dem Nierenblut antransportiert wird (s. 6 V-VIII). Mit zunehmender Nierendurchblutung bei konstantem Filtrat wird das Verhältnis von $[PAH]_{TF}$ zu $(PAH)_p$ größer; mit zunehmendem Filtrat bei konstantem RPF nimmt dieses Verhältnis ab.

Ebenso nimmt die PAH-Ausscheidung mit steigender Nierendurchblutung bei konstanter Extraktionsrate zu, was deutlich wird, wenn man Gleichung (XIII)

$$\frac{A_{\text{PAH}}}{L_{\text{PAH}}} = \frac{E_{\text{PAH}}}{FW \times FF}$$

umwandelt in

$$\frac{A_{\text{PAH}}}{(\text{PAH})_p \times FW \times GFR} = \frac{E_{\text{PAH}} \times RPF}{FW \times GFR} ;$$

Nach der Gleichung $T_{\text{PAH}} = GFR \times TW (\text{PAH})_p \times \left(\frac{E_{\text{PAH}}}{FW \times FF} - 1 \right) ;$

(s. 6. XV) ist der PAH-Transport abhängig von GFR, $(\text{PAH})_p$, E_{PAH} und der Nierendurchblutung. Bei niedrigen Plasmakonzentrationen besteht eine maximale Extraktionsrate E_m ; der PAH-Transport kann also maximal das $\left(\frac{E_{\text{PAH}}}{FW \times FF} - 1 \right)$ -fache des Loads betragen (s. 6. XIa).

Mit steigender Plasmakonzentration erreicht $[\text{PAH}]_{\text{TF}_0}$ ein Maximum $(\text{PAH})_m$, das trotz weiterer Erhöhung der $(\text{PAH})_p$ zunächst nicht überschritten wird (s. (15) und diese Arbeit 3.1.).

Nach Gleichung (XX) stellt sich $(\text{PAH})_m$ bei einer

$$(\text{PAH})_p = \frac{FF}{E_{m\text{PAH}}} \times (\text{PAH})_m \text{ ein.}$$

Bei weiter steigender $(\text{PAH})_p$, unveränderter FF und konstanter $(\text{PAH})_m$ nimmt die Extraktionsrate ab. So finden auch RUEDAS und LEICHT-WEISS (40) bei Perfusion der isolierten Rattenniere bei $(\text{PAH})_p = 1,7 \text{ mM/l}$ eine E_{PAH} von 0,70 bis 0,95, die bei Erhöhung der $(\text{PAH})_p$ auf 4,0 mM/l auf einen Wert von 0,3 absinkt.

In dem Moment, da bei weiter steigender Plasmakonzentration die Konzentration im Ultrafiltrat diejenige Lumenkonzentration erreicht, die durch tubuläre Sekretion nicht überschritten werden kann ($FW \times (\text{PAH})_p = (\text{PAH})_m$), erreicht die PAH-Extraktion ihren Minimalwert $E_{\text{PAH min.}} = FW \times FF$ (Gleichung XXIV) und die PAH-Sekretion erlischt (Gleichung XXV). Es wird dann nur noch die glomerulär filtrierte PAH ausgeschieden (Gleichung XXVI).

4.8. SELBSTDEPRESSION DER TRANSPORTRATE ORGANISCHER ANIONEN BEI HOHEN PLASMAKONZENTRATIONEN

Wiederholt wurde bei Steigerung der Plasmakonzentration organischer Anionen ein Rückgang der Transportrate nach Erreichen eines Transportmaximums beobachtet und als "Self-depression of T_m " bezeichnet (22, 17, 41, 20). Z.B. wurde in den Clearanceversuchen an Katzen von EGGLETON und HABIB (17) bei $(PAH)_p = 15 \text{ mg\%}$ (ca. $0,5 \text{ mM/l}$) ein Transportmaximum erreicht; bei $(PAH)_p = 1,5 \text{ mM/l}$ sahen die Autoren einen deutlichen Abfall des PAH-Transportes, und bei "hohen" Plasmakonzentrationen, die im Text nicht genauer angegeben sind, hörte die PAH-Sekretion völlig auf, die PAH-Ausscheidung entsprach dem PAH-Load.

Gleichung XXII des Formelanhanges charakterisiert den PAH-Transport bei Plasmakonzentrationen, bei denen im Tubulus die Maximalkonzentration bereits erreicht ist:

$$T_{PAH} = GFR \left((PAH)_m - FW (PAH)_p \right);$$

Unter der Annahme, daß auch die anderen organischen Säuren S, die vom PAH-Mechanismus transportiert werden, ebenfalls nur bis zu einer bestimmten Maximalkonzentration $(S)_m$ sezerniert werden können, kann obige Gleichung verallgemeinert werden:

$$T_S = GFR \left((S)_m - FW (S)_p \right);$$

Aus dieser Gleichung geht hervor, daß der Rückgang der Transportrate einer Substanz S (Selfdepression of T_{mS}) entscheidend von der Plasmabindung bzw. von der Größe der freien Fraktion F abhängen wird. Und zwar wird bei starker Plasmabindung eine geringe Selbstdepression des Transportes und bei geringer Plasmabindung umgekehrt eine deutliche Selbstdepression des Transportes erfolgen.

Dieser Rückgang der Transportrate bei steigender Plasmakonzentration von S läßt sich als das Verhältnis des aktuellen Transportes T_S zu dem gefundenen Transportmaximum T_{mS} darstellen. Bei konstantem Filtrat ist dieses Verhältnis

$$\frac{T_S}{T_{mS}} = \frac{1 - n FW \frac{FF}{EmS}}{1 - FW \frac{FF}{EmS}}; \quad (\text{Gleichung } \dots\dots)$$

Dabei ist n der Faktor, um den diejenige Plasmakonzentration erhöht wird, bei der sich die durch Sekretion erreichbare Maximalkonzentra-

tion (S_{Tm}) im Tubulus gerade eintritt und damit der Transport von S gerade sein Maximum erreicht hat.

Phenolrot hat eine Plasmabindung von etwa 25 % (51), FW wäre also etwa 0,2. Bei einer Filtrationsfraktion von 0,2 und einer maximalen Extraktion von $E_{\text{m}} = 1$ wäre für Phenolrot bei Verdoppelung der Plasmakonzentration, bei der ein T_m Phenolrot erreicht wird, mit einem Rückgang der Transportrate um nur 4 % zu rechnen, während unter den gleichen Bedingungen der Transport von PAH bei einer Plasmabindung von nur etwa 25 % (51) (d.h. $FW = \text{ca. } 0,2$) um etwa 25 % unter den Maximalwert sinken sollte.

Die starke Plasmabindung von Phenolrot wäre somit eine Erklärung dafür, daß für diese Substanz, im Gegensatz zu PAH, nie eine "self-depression of T_m " beobachtet wurde.

Ein trotz Steigerung der Plasmakonzentration konstantes Transportmaximum ist bei konstantem Filtrat nur dann zu erwarten, wenn die Konzentration der zu untersuchenden Substanz im Ultrafiltrat 0 ist. In Clearanceexperimenten läßt sich diese Bedingung nicht erfüllen, es sei denn, man fände ein organisches Anion mit hundertprozentiger Plasmabindung. In Mikroperfusionsexperimenten läßt sich diese Bedingung jedoch für alle Substanzen schaffen. Tatsächlich bleibt in den Experimenten, in denen Tubulussegmente mit PAH-freier Lösung perfundiert wurden, bei gleichbleibender Perfusionstromstärke die PAH-Transportrate trotz exzessiver Erhöhung der Plasmakonzentration konstant.

4.9. PAH-EXTRAKTION

Da PAH wie Phenolrot (19, 37, 38) an der peritubulären Seite der Zelle aktiv akkumuliert wird, während sich auf der Lumen Seite die intrazelluläre Konzentration mit der Lumenkonzentration im Gleichgewicht setzt (19, 21), scheint die Leistung der Niere beim Transport organischer Anionen weniger in der Sekretion limitierter Mengen zu bestehen, sondern mehr in der tubulären Extraktion dieser Substanzen aus dem Blut durch Akkumulation bis zu einer bestimmten intrazellulären Konzentration.

Nach Gleichung IV c des Formelanhangs

$$E_{PAH} = \frac{FF \cdot (PAH)_U}{U/P_{In} \cdot (PAH)_P} ;$$

ist die PAH-Extraktion proportional der Filtrationsfraktion und dem Verhältnis der PAH-Konzentration im ersten Tubulusabschnitt $\frac{(PAH)_U}{U/P_{In}}$ zur Plasmakonzentration.

Eine Abnahme der PAH-Extraktion bei renaler Hyperämie bzw. Zunahme der Extraktion bei verminderter Nierendurchblutung wurde mehrfach beobachtet ((30), Lit. s. (30)).

Bei niedrigen Plasmakonzentrationen bleibt das Verhältnis von Tubuluskonzentration zu Plasmakonzentration konstant; in diesem Bereich hat die PAH-Extraktion (bei konstanter Filtrationsfraktion) ein konstantes Maximum nahe 1,0. Sobald jedoch die Tubuluskonzentration ein durch Sekretion nicht überschreitbares konstantes Maximum $(PAH)_m$ erreicht, gilt Gleichung XXI:

$$E_{PAH} = FF \cdot \frac{(PAH)_m}{(PAH)_P} ;$$

Da FF und $(PAH)_m$ konstant sind, sinkt jetzt die PAH-Extraktion proportional der steigenden Plasmakonzentration einer hyperbolen Funktion folgend ab, bis schließlich bei weiterer Steigerung der $(PAH)_P$ die Konzentration des Ultrafiltrates $((PAH)_{UF} = FW \cdot (PAH)_P)$ durch Sekretion im Tubulus nicht mehr gesteigert werden kann, so daß keine PAH-Sekretion mehr erfolgt und die PAH-Extraktion ihren Minimalwert erreicht:

$$E_{PAH \min} = FW \cdot FF ; \quad (\text{Gleichung XXIV})$$

BALINT und Mitarbeiter (1 a) haben am Hund die PAH-Extraktion in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration untersucht und Extraktionskurven veröffentlicht, die denen der Abbildung 7 sehr ähnlich sind.

Abb. 6 zeigt theoretische Extraktionskurven von PAH, wie sie aus den beschriebenen Formeln errechnet wurden. Bei niedrigen $(PAH)_P$ hat die E_{PAH} ein Maximum, das mit 0,9 angenommen wurde. Sobald die tubuläre Maximalkonzentration durch Sekretion erreicht ist, knickt die Kurve ab und folgt einer Hyperbel nach der Gleichung XXI des Formelanhangs. Wenn die Konzentration im Ultrafiltrat die tubuläre Maximalkonzentration überschreitet, erreicht die PAH-Extraktion ein Minimum $E_{\min}$.
 $= FW \times FF$, d. h., nur noch die filtrierte PAH-Menge wird aus dem Nierenblut extrahiert.

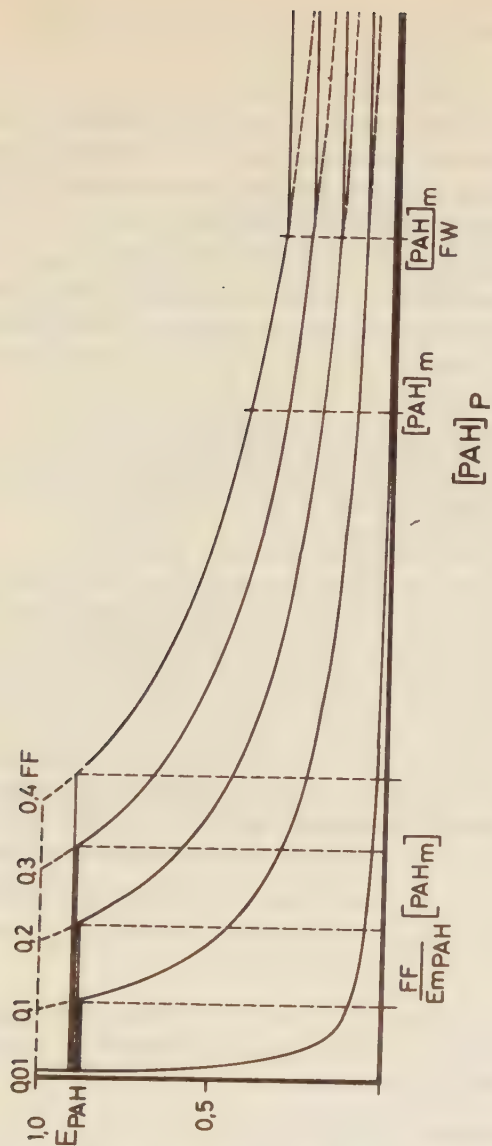


ABBILDUNG 6:

PAH-Extraktion bei verschiedenen Filtrationsfraktionen in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration. Erläuterung im Text (S. 36).

5. ZUSAMMENFASSUNG

In Mikroperfusionsexperimenten am Einzelnephron der Rattenniere in situ wurde unabhängig vom Glomerulumfiltrat der tubuläre Transport von PAH untersucht. Die Ergebnisse und die daran anknüpfenden Überlegungen können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Bei Perfusion proximaler Tubuli mit Ringerlösung nimmt mit steigen-der Plasmakonzentration die intratubuläre Konzentration von PAH zu-nächst proportional der Plasmakonzentration zu, bis die Konzentration im Tubulus einen Wert erreicht, der durch weitere Sekretion nicht über-schritten wird.
2. Die durch tubuläre Sekretion erreichbare Lumenkonzentration von PAH wird schon nach Perfusion kürzester Tubulusstrecken gefunden. Eine weitere Konzentrationszunahme in Abhängigkeit von der Tubuluslänge erfolgt durch Volumeneinengung.
3. Bei niedrigen Plasmakonzentrationen ist die tubuläre PAH-Konzen-tration, dividiert durch den Faktor für die Volumeneinengung U/P_{In} , proportional der Plasmakonzentration, der maximalen Extraktionsrate und der Nierendurchblutung, und umgekehrt proportional dem Glomeru-lumfiltrat.
4. Die ab einer bestimmten Plasmakonzentration konstante, maximale Lumenkonzentration von PAH kann nicht durch ein Gleichgewicht zwi-schen tubulärer Sekretion und Resorption erklärt werden, da sich in kei-nem Nephronabschnitt eine deutliche PAH-Resorption erkennen läßt.
5. Die Transportrate von PAH ist wie die durch Sekretion im Tubulus aufgebaute PAH-Konzentration unabhängig von der Länge des durchström-ten Tubulus.
6. Die Transportrate ändert sich proportional dem Glomerulumfiltrat. Das sogenannte Tm_{PAH} verliert damit seine Bedeutung als Maß des funktionstüchtigen Nierengewebes.
7. Bei unverändertem Glomerulumfiltrat
 - a) ist bei niedrigen Plasmakonzentrationen von PAH die Transport-rate begrenzt durch den Antransport der Substanz mit dem Blut.
 - b) erreicht bei steigender Plasmakonzentration die Transportrate von PAH ein Maximum und fällt wieder ab.

- c) hört die PAH-Sekretion auf, wenn die Konzentration im Ultrafiltrat diejenige Tubuluskonzentration erreicht, die durch Sekretion nicht überschritten werden kann.
- d) könnte das Ausmaß der Selbstdepression der Transportrate eines organischen Anions von seiner Plasmabindung abhängen. Bei starker Plasmabindung wäre mit steigender Plasmakonzentration ein geringeres Absinken der Transportrate von einem Maximalwert zu erwarten als bei schwacher Plasmabindung.

8. Die PAH-Extraktion

- a) hat bei niedrigen Plasmakonzentrationen ein konstantes Maximum
- b) fällt in Abhängigkeit von der Filtrationsfraktion proportional der steigenden Plasmakonzentration von PAH ab, sobald die intratubuläre Konzentration durch Filtration und Sekretion einen Maximalwert erreicht, der durch Sekretion nicht überschritten werden kann
- c) erreicht ein konstantes Minimum, sobald allein durch Filtration diese tubuläre Maximalkonzentration bereits erreicht ist.

9. Als tubuläre Leistung beim Transport organischer Säuren wird nicht die Sekretion limitierter Mengen betrachtet, sondern die Extraktion dieser Substanzen aus dem Blut durch Akkumulation auf eine bestimmte Konzentration in der Zelle, die sich mit der Tubulusflüssigkeit ins Gleichgewicht setzt. Der tubuläre Transport von PAH ist demnach nicht begrenzt bezüglich der Mengen, die von einer limitierten Anzahl hypothetischer Carrier vom Blut in die Tubulusflüssigkeit befördert werden können, sondern durch eine begrenzte intrazelluläre Konzentration und durch die Stromstärke.

6. FORMELANHANG

Das Glomerulumfiltrat errechnet sich aus der Inulinclearance (s. 2.5.):

$$\text{GFR} = C_{\text{In}} = \frac{U}{P_{\text{In}}} \times \dot{V}_{\text{H}} ; \quad (\text{I})$$

Die PAH-Clearance, geteilt durch die renale Extraktion von PAH, ist ein Maß für den renalen Plasmafluß (s. 1.3.):

$$\text{RPF} = C_{\text{PAH}} = \frac{U}{P_{\text{PAH}}} \times \dot{V}_{\text{H}} \times \frac{1}{E_{\text{PAH}}} ; \quad (\text{II})$$

Das Verhältnis von GFR zu RPF ist die Filtrationsfraktion:

$$\text{FF} = \frac{\text{GFR}}{\text{RPF}} ; \quad (\text{III})$$

(I) und (II) in (III) ergibt

$$\text{FF} = \frac{C_{\text{In}}}{C_{\text{PAH}}/E_{\text{PAH}}} = \frac{E_{\text{PAH}} \cdot \frac{U}{P_{\text{In}}} \cdot \dot{V}_{\text{H}}}{\frac{U}{P_{\text{PAH}}} \cdot \dot{V}_{\text{H}}} ;$$

daraus errechnet sich

$$\frac{\text{FF}}{E_{\text{PAH}}} = \frac{\frac{U}{P_{\text{In}}}}{\frac{U}{P_{\text{PAH}}}} ; \quad \text{und ferner}$$

$$E_{\text{PAH}} : \text{FF} = \frac{(\text{PAH})_{\text{U}}}{\frac{U}{P_{\text{In}}}} : (\text{PAH})_{\text{P}} ; \quad \text{oder} \quad (\text{IVa})$$

$$\frac{(\text{PAH})_{\text{U}}}{\frac{U}{P_{\text{In}}}} = \frac{E_{\text{PAH}} \cdot (\text{PAH})_{\text{P}}}{\text{FF}} ; \quad \text{oder} \quad (\text{IVb})$$

$$E_{\text{PAH}} = \frac{(\text{PAH})_{\text{U}}}{\frac{U}{P_{\text{In}}}} \times \frac{\text{FF}}{(\text{PAH})_{\text{P}}} ; \quad (\text{IVc})$$

Mit einem anderen Ansatz kommt man zum gleichen Ergebnis:

In erster Annäherung (unter Vernachlässigung der Verminderung des venösen Abflusses um das Lymph- und Harnvolumen) kann die Differenz aus PAH-Einstrom in die Niere und venösem Abtransport von PAH der pro Zeit mit dem Harn ausgeschiedenen PAH-Menge gleichgesetzt werden:

$$\text{RPF} \times ((\text{PAH})_{\text{P art.}} - (\text{PAH})_{\text{P ven.}}) = \dot{V}_{\text{H}} \times (\text{PAH})_{\text{U}} ; \quad (\text{V})$$

Die renale Extraktionsrate von PAH ergibt sich als die arterio-venöse Konzentrationsdifferenz von PAH geteilt durch die Plasmakonzentration in der Nierenarterie:

$$E_{\text{PAH}} = \frac{(\text{PAH})_{\text{P art.}} - (\text{PAH})_{\text{P ven.}}}{(\text{PAH})_{\text{P art.}}} \quad (\text{VI})$$

Gleichung (I) und (VI) in (V):

$$\text{RPF} \times E_{\text{PAH}} \times (\text{PAH})_{\text{P}} = \frac{\text{GFR}}{\text{U/P}_{\text{In}}} (\text{PAH})_{\text{U}} ;$$

daraus ergibt sich:

$$E_{\text{PAH}} \frac{\text{RPF}}{\text{GFR}} = \frac{(\text{PAH})_{\text{U}}}{\text{U/P}_{\text{In}}} : (\text{PAH})_{\text{P}} ; \quad (\text{VII})$$

(III) in (VII):

$$E_{\text{PAH}} : \text{FF} = \frac{(\text{PAH})_{\text{U}}}{\text{U/P}_{\text{In}}} : (\text{PAH})_{\text{P}} ; \quad (\text{IV}) = (\text{VIII})$$

Multipliziert man Zähler und Nenner der rechten Seite der Gleichung (VIII) mit dem Harnvolumen, dann ist

$$E_{\text{PAH}} : \text{FF} = \frac{(\text{PAH})_{\text{U}} \times \dot{V}_{\text{H}}}{\text{U/P}_{\text{In}} \times (\text{PAH})_{\text{P}} \times \dot{V}_{\text{H}}} ; \quad (\text{IX})$$

$$= \frac{(\quad)_{\text{U}} \times \dot{V}_{\text{H}}}{(\quad)_{\text{P}} \times \text{GFR}} ; \quad (\text{IX})$$

die PAH-Ausscheidung pro Zeit ist

$$A_{\text{PAH}} = (\text{PAH})_{\text{U}} \times \dot{V}_{\text{H}} ; \quad (\text{Xa})$$

(I) in (X a):

$$A_{\text{PAH}} = \frac{(\text{PAH})_{\text{U}}}{\text{U/P}_{\text{In}}} \times \text{GFR} ; \quad (\text{Xb})$$

Das PAH-Load beträgt

$$L_{PAH} = FW \times (PAH)_P \times GFR \quad (XIa)$$

$$\frac{L_{PAH}}{FW} = (PAH)_P \times GFR \quad (XIb)$$

(XIa) und (XIb) in (IX):

$$\frac{A_{PAH}}{L_{PAH}} = \frac{E_{PAH}}{FW \times FF} ; \quad (XII)$$

Die tubulär sezernierte PAH-Menge ist die Differenz aus PAH-Ausscheidung und PAH-Load:

$$T_{PAH} = A_{PAH} - L_{PAH} ; \quad (XIII)$$

(XIb) und (XIa) in (XIII):

$$T_{PAH} = GFR \times \left(\frac{(PAH)_U}{U/P_{In}} - FW (PAH)_P \right) ; \quad (XIV)$$

(XIV) in (XIII):

$$\begin{aligned} T_{PAH} &= GFR \left(\frac{(PAH)_P \times E_{PAH}}{FF} - FW (PAH)_P \right) \\ &= GFR \times (PAH)_P \times \left(\frac{E_{PAH}}{FF} - FW \right) ; \end{aligned} \quad (XV)$$

(XII) in (XV):

$$T_{PAH} = GFR \times FW (PAH)_P \times \frac{A_{PAH}}{L_{PAH}} - 1) ; \quad (XVI)$$

Unter der Voraussetzung, daß PAH in den Tubulusabschnitten distal des proximalen Tubulus weder sezerniert wird -was wahrscheinlich ist- noch resorbiert wird -wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wird- kann die intratubuläre PAH-Konzentration im proximalen Konvolut, geteilt durch den entsprechenden Inulinquotienten, der Urinkonzentration von PAH, geteilt durch U/P_{In} , gleichgesetzt werden:

$$\frac{(\text{PAH})_{\text{TF}}}{\text{TF}/\text{PF}_{\text{In}}} = \frac{(\text{PAH})_{\text{U}}}{\text{U}/\text{P}_{\text{In}}} ; \quad (\text{XVII})$$

Die vorliegenden Untersuchungen, wie die von DEETJEN und SONNENBERG, zeigen, daß von einer bestimmten $(\text{PAH})_{\text{P}}$ an die intratubuläre PAH-Konzentration ein Maximum $(\text{PAH})_{\text{m}}$ erreicht, das eine weitere Sekretion von PAH in den Tubulus verhindert. Eine weitere Konzentrierung der $(\text{PAH})_{\text{U}}$ kommt durch Volumeneinengung zustande (s. 3.1. und 4.7.), während das Verhältnis $\frac{(\text{PAH})_{\text{U}}}{\text{U}/\text{P}_{\text{In}}}$ konstant bleibt:

$$\frac{(\text{PAH})_{\text{U}}}{\text{U}/\text{P}_{\text{In}}} = (\text{PAH})_{\text{m}} = \text{konst.} \quad (\text{XVIII})$$

Für (XVIII) in (IV b) ergibt sich

$$\frac{(\text{PAH})_{\text{P}} \times \text{E}_{\text{PAH}}}{\text{FF}} = (\text{PAH})_{\text{m}} = \text{konst.} \quad (\text{XIX})$$

Daraus ist die $(\text{PAH})_{\text{P}}$ abzuleiten, bei der $\frac{(\text{PAH})_{\text{U}}}{\text{U}/\text{P}_{\text{In}}}$ konstant ist:

$$(\text{PAH})_{\text{P}} = \frac{\text{FF}}{\text{E}_{\text{PAH}}} \cdot (\text{PAH})_{\text{m}} ; \quad (\text{XX})$$

(XVIII) in (IV c) ergibt:

$$\text{E}_{\text{PAH}} = \frac{(\text{PAH})_{\text{m}}}{(\text{PAH})_{\text{P}}} \times \text{FF} ; \quad (\text{XXI})$$

(XVIII) in (XIV):

$$\text{T}_{\text{PAH}} = \text{GFR} \times ((\text{PAH})_{\text{m}} - (\text{PAH})_{\text{P}} \times \text{FW}) ; \quad (\text{XXII})$$

Der PAH-Transport erreicht seinen vom Filtrat abhängigen Gipfel gerade in dem Moment, da im Tubulus $(PAH)_m$ schon erreicht und E_{PAH} gerade noch maximal E_m ist:

(XX) in (XXII):

$$\begin{aligned} T_{PAH} &= GFR \times (PAH)_m - FW \frac{FF}{E_{mPAH}} (PAH)_m \\ &= GFR \times (PAH)_m \times \left(1 - \frac{FW \times FF}{E_{mPAH}} \right) ; \end{aligned} \quad (XXII a)$$

Der Rückgang der Transportrate läßt sich durch das Verhältnis T/T_m darstellen. Bei Erhöhung der $(PAH)_p = \frac{FF}{E_{mPAH}} (PAH)_m$, bei der der Transport gerade seinen Gipfel erreicht hat, um das n -fache ist das Verhältnis

$$\begin{aligned} \frac{T_{PAH}}{T_{mPAH}} &= \frac{GFR \times (PAH)_m \times \left(1 - n \frac{FW}{E_{mPAH}} \frac{FF}{E_{mPAH}} \right)}{GFR \times (PAH)_m \times \left(1 - \frac{FW}{E_{mPAH}} \frac{FF}{E_{mPAH}} \right)} \\ &= \frac{1 - n \frac{FW}{E_{mPAH}} \frac{FF}{E_{mPAH}}}{1 - \frac{FW}{E_{mPAH}} \frac{FF}{E_{mPAH}}} ; \end{aligned} \quad (XXII b)$$

Bei weiter steigender $(PAH)_p$ wird die Konzentration im Ultrafiltrat $FW \times (PAH)_p$ die Tubuluskonzentration $(PAH)_m$, bis zu der eine Sekretion von PAH stattfindet, schließlich erreichen und übersteigen, dann gilt (XIX) nicht mehr, vielmehr ist dann

$$\frac{(PAH)_U}{U/P_{In}} = FW (PAH)_p ; \quad (XXIII)$$

(XXIII) in (IV a) ergibt

$$E_{PAH \min.} = FW \times FF ; \quad (XXIV)$$

(XXIII) in (XIV) bzw. (XXIV) in (XV):

$$T_{PAH} = 0 \quad (XXV)$$

(XXIV) in (XII):

$$A_{PAH} = L_{PAH} ; \quad (XXVI)$$

LITERATUR

1. BAHLMANN, Monica und B. OCHWADT:
Untersuchungen über die PAH-Clearance in Acidose.
Arch. exp. Path. and Pharm. 250, 397 (1965)
- 1 a. BALINT, P. und I. FORGACS:
Beziehung zwischen PAH-Extraktion und tubulärem Maximum für PAH.
Pflügers Archiv 284, 18 (1965)
2. BARCLAY, J. A., W. R. COOKE, and G. de MURALT:
Effect of increasing plasma levels on tubular excretion of Diodone.
J. Physiol. 108, 8 P (1949)
3. BRADLEY, S. E., and H. O. WEHEELER:
On the diversities of structure, perfusion and function of the nephron population.
Amer. J. Med. 24, 692 (1958)
4. BRATTON, A. C., and E. K. MARSHALL, JR.:
A new coupling component for sulfanilamide determination.
J. Biol. Chem. 128, 537 (1939)
5. BRAUN, W.:
Untersuchungen über den aktiven Transport organischer Säuren und Basen in Nierenabschnitten.
Habilitationsschrift, Hamburg (1962)
6. BRAUN, W., I. HESSE und G. MALORNY:
Zur Bedeutung pH-abhängiger Diffusionsvorgänge für die Nierenfunktion.
Arch. exp. Path. Pharm. 245, 457 (1963)
7. BRUNNER, F. P., F. C. RECTOR, JR., and J. W. SELDIN:
Mechanism of glomerulotubular balance: II. Regulation of prox. tubular reabsorption by tubular bolome, as studied by stoppel-flow microperfusion.
J. Clin. Invest. 45, 603 (1966)
8. CHASIS, H., J. REDISH, W. GOLDRING, A. RANGES, and H. W. SMITH:
The use of sodium p-aminohippurate for the functional evaluation of the human kidney.
J. Clin. Invest. 24, 583 (1945)

9. COHEN, J. J. and E. W. RANDALL:
Alkalosis and renal p-aminohippurate transport in dog: relation to lactate uptake.
Amer. J. Physiol. 206, 383 (1964)
10. GROSS, R. J. and J. V. TAGGART, G. A. COVO, and D. E. GREEN:
J. Biol. Chem. 177, 655 (1949)
11. GROSS, R. J. and J. V. TAGGART:
Renal tubular transport: accumulation of PAH by rabbit kidney slices.
Amer. J. Physiol. 161, 181 (1950)
12. DEETJEN, P. :
Normale und pathologische Funktionen des Nierentubulus.
3. Symp. Ges. Nephrol. Berlin 1964,
Verlag Huber, Bern (1965)
13. DEETJEN, P. :
Mikropuncture studies on site and mode of diuretic action of furosamide.
Ann. New York Acad. of Scien. 139, 408 (1966)
14. DEETJEN, P. und H. BRECHTELSBAUER:
Untersuchungen zur corticalen Durchblutung der Rattenniere bei Mikropunktionsexperimenten.
Pflüg. Arch. 285, 35 (1965)
15. DEETJEN, P. und H. V. SONNENBERG:
Der tubuläre Transport von p-Aminohippursäure. Mikroperforationsversuche am Einzelnephron der Rattenniere in situ.
Pflüg. Arch. 285, 35 (1965)
16. EARLE, D. P., JR., J. V. TAGGART and J. A. SHANNON:
Glomerulonephritis, a survey of the functional organization of the kidney in various stages of diffuse glomerulonephritis.
J. Clin. Invest. 23, 119 (1944)
17. EGGLETON, M. G. and J. A. HABIB:
Excretion of p-aminohippurate by the kidney of the cat.
J. Physiol. 110, 458 (1950)
18. ELSOM, K. A., P. A. BOTT and E. H. SHIELS:
On the excretion of skiodan, diodrast and hippuran by the dog.
Amer. J. Physiol. 115, 548 (1936)

19. FORSTER, R. P., and COPENHAVER, J. H.:
Intracellular accumulation as an active process in a mammalian renal transport system in vitro.
Amer. J. Physiol. 186, 167 (1956)
20. FOULKES, E. C.:
Kinetics of p-aminohippurate secretion.
Amer. J. Physiol. 205, 1019 (1963)
21. FOULKES, E. C., and B. MILLER:
Transport of p-aminohippurate from cell to lumen in kidney slices.
Amer. J. Physiol. 196, 83 (1959)
22. FÜHR, J., J. KACZMARCZIK and C. D. KRÜTTGEN:
Eine einfache kolorimetrische Methode zur Inulin-Bestimmung.
Klin. Wschr. 33, 729 (1955)
23. KASHGARIAN, M., H. STÖCKLE, C. W. GOTTSCHALK, and K. J. ULLRICH:
Transtubular electrochemical potentials of sodium and chloride in proximal and distal tubules of rats during anti diuresis and water diuresis.
Pflügers Archiv 277, 89 (1963)
24. GOLDRING, W., H. CHASIS, H. A. RANGES and H. W. SMITH:
Effective renal blood flow in subjects with essential hypertension.
Clin. Invest. 20, 637 (1941)
25. HANDLEY, C. A., R. B. SIGAFOOS, and M. La FORGE:
Proportional changes in renal tubular reabsorption of dextrose and excretion of p-aminohippurate with changes in glomerular filtration.
Amer. J. Physiol. 159, 175 (1949)
26. HEIDLAND, A., K. KLÜTSCH und H. SCHNEEBERG:
Das Tm PAH bei akuter Änderung der Nierendurchblutung.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72, 382 (1965)
27. HILGER, H., J. D. KLÜMPER und K. J. ULLRICH:
Wasserrückresorption und Ionentransport durch die Sammelrohrzellen der Säugetierrnere.
Pflüg. Arch. 267, 218 (1958)

28. KINTER, W.B.:
Renal tubular transport of diodrast and PAH in necturus:
evidence for simultaneous reabsorption and secretion.
Amer. J. Physiol. 196, 1141 (1959)
29. KINTER, W.B. and A.L. CLINE:
Exchange diffusion and runout of diodrast J 131 from renal
tissue in vitro.
Amer. J. Physiol. 201, 309 (1961)
30. KLÜTSCH, K., A. HEIDLAND, und H. BRAUN:
Die renale Extraktion von PAH bei experimenteller Änderung
der Nierendurchblutung.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71, 42 (1965)
31. LASSITER, W.E., C.W. GOTTSCHALK, and M. MYLLE:
Micropuncture study of net transtubular movement of water
and urea in non-diuretic mammalian kidney.
Amer. J. Physiol. 200, 1139 (1961)
32. MILNE, M.D., B.H. SCRIBNER, and M.A. CRAWFORD:
Non ionic diffusion and the excretion of weak acids and bases.
Amer. J. Med. 24, 709 (1958)
33. MUDGE, G.H., and J.V. TAGGART:
Effect of 2,4-dinitrophenol on renal transport mechanismus in
the dog.
Amer. J. Physiol. 161, 176 (1950)
34. OVERTON, E.:
Jahrbuch f. wissenschaftl. Botanik 43, 669 (1900)
35. RECTOR, F.C., F.P. BRUNNER, and D.W. SELDIN:
Mechanism of glomerulo-tubular balance. I. Effect of aortic
constriction and elevated ureteropelvic pressure on glomerular
filtrationrate, fractional reabsorption, transit time and tubular
slice in the proximal tubule of the rat.
J. Clin. Invest. 45, 590 (1966)
36. REUBI, F.C.:
Clinical use of furosemide.
Ann. New York Acad. Scien. 139, 433 (1966)

37. ROLLHÄUSER, H.:
Polarisationsoptische und Histochemische Untersuchungen
über die Feinstruktur des Nephrons und ihre Beziehungen zur
Nierenfunktion.
Zeitschr. Zellforschung 44, 57 (1956)
38. ROLLHÄUSER, H.:
Histologische und Cytologische Untersuchungen über den
Mechanismus der tubulären Farbstoff-Ausscheidung in der
Rattenniere.
Zeitschr. Zellforschung 46, 52 (1957)
39. ROSENBERG, Th., and W. WILBRANDT:
Uphill transport induced by counterflow.
J. Gen. Physiol. 41, 289 (1958)
40. RUEDAS, G., and H. P. LEICHTWEISS:
PAH-Sekretion an der mit einer erythrozytenhaltigen Blut-
ersatzlösung künstlich perfundierten Rattenniere.
Pflüg. Arch. 294, 1229 (1967)
41. SCHACHTER, D., and D. FREINKEL:
Self-depression of Tm_{PAH} in the dog at high PAH Plasma
levels and its reversibility by acetate.
Amer. J. Physiol. 167, 531 (1951)
42. SCHNERMANN, J. und K. THURAU:
Mikropunktionsversuche zum Verhalten der PAH-Konzentra-
tion im Vasarecta-Blut der Goldhamsterniere.
Pflüg. Arch. 278, 669 (1964)
43. SHANNON, J. A.:
Excretion of phenol red by the dog.
Amer. J. Physiol. 113, 602 (1935)
44. SHANNON, J. A.:
Renal tubular excretion.
Physiol. Rev. 19, 63 (1939)
45. SMITH, H. W., W. GOLDRING, and H. CHASIS:
The measurement of the tubular excretory mass, effective
blood flow, and filtration rate in the normal human kidney.
J. Clin. Invest. 17, 263 (1938)

46. SMITH, H. W., N. FINKELSTEIN, L. ALIMINOSA, B. ORAWFORD, and M. GRABER: The renal clearances of substituted hippuric acid derivated and other aromatic acids in dog and man.
J. Clin. Invest. 24, 388 (1945)
47. SONNENBERG, H.:
Transportkinetik einiger schwacher organischer Säuren im proximalen Konvolut der Rattenniere.
Inaug.-Diss. Berlin 1964
48. SONNENBERG, H. und P. DEETJEN:
Methode zur Durchströmung einzelner Nephronabschnitte.
Pflügers Arch. 278, 669 (1964)
49. SONNENBERG, H., H. OELERT, and K. BAUMANN:
Proximal tubular reabsorption of some organic acids in the rat kidney in vivo.
Pflügers Arch. 286, 171 (1965)
50. STEINHAUSEN, M.:
Eine Methode zur Differenzierung proximaler und distaler Tubuli der Nierenrinde von Ratten in vivo und ihre Anwendung zur Bestimmung tubulärer Strömungsgeschwindigkeiten.
Pflügers Arch. 277, 23 (1963)
51. TAGGART, J. V.:
Protein binding of p-aminohippurate in human and dog plasma.
Amer. J. Physiol. 167, 248 (1951)
52. TAGGART, J. V., and R. P. FORSTER:
Renal tubular transport Effect of 2,4-dinitrophenol and related compounds on phenol red transport in the isolated tubules of the flounder.
Amer. J. Physiol. 161, 167 (1950)
53. THURAU, K., und P. DEETJEN:
Kinematographische Untersuchungen am Warmblüternephron.
Nachr. Akad. der Wissensch, Göttingen II, 27 (1961)
54. TRUNIGER, B., and B. SCHMID-NIELSEN:
Intrarenal distribution of urea and related compounds: effect of nitrogen intake.
Amer. J. Physiol. 207, 971 (1964)

55. VOGEL, G. und W. KRÖGER:
Die Bedeutung des Transportes, der Konzentration und der
Darbietungsrichtung von Natrium für den tubulären Glucose-
und PAH-Transport.
Pflügers Arch. 288, 342 (1966)
56. WALKER, A. M., and J. OLIVER:
Methods for the collection of fluid from single glomeruli
and tubules of the mammalian kidney.
Amer. J. Physiol. 134, 562 (1941)
57. WEARN, J. T., and A. N. RICHARDS:
Observations on the composition of glomerular urine with
particular reference to the problem of reabsorption in the
renal tubules.
Amer. J. Physiol. 71, 209 (1924/25)
58. WEINER, I. M., and G. H. MUDGE:
Renal tubular mechanism for excretion of organic acids and
bases.
Amer. J. Med. 36, 743 (1964)
59. WIRZ, H.: Druckmessung in Kapillaren und Tubuli der Niere durch
Mikropunktion.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 13, 42 (1955)

LEBENS LAUF

Am 17. September 1937 wurde ich, Wolf Eberhard Büntig, als erstes von drei Kindern des Wirtschaftsberaters Herbert Büntig und seiner Ehefrau Antonie Büntig, geb. Gräfin Dürckheim, in Breslau geboren.

Ich besuchte Volksschulen in Schwengfeld/Schlesien, in Berlin und schließlich in Steingaden/Oberbayern. 1947 trat ich in die Oberrealschule Hohenschwangau ein und machte dort 1956 Abitur.

Nach 12 Semestern Medizinstudium in Frankfurt/Main und München legte ich 1962 das medizinische Staatsexamen in München ab und erhielt 1965 die Bestallung als Arzt.

1963 heiratete ich Christa von Mengershausen. Heute lebe ich mit meiner Frau und drei Kindern in München.

Seit 1. Juli 1965 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Physiologischen Institut der Universität München tätig.

Herrn Dozent Dr. Peter DEETJEN fühle ich mich für die Überlassung des Themas und bereitwillige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

